MARIANA STAN

PROBLEME DE ENDOCRINOLOGIE ÎN MEDICINA INTERNĂ

EDITURA MEDICALĂ

PROBLEME
DE
ENDOCRINOLOGIE
ÎN
MEDICINA
INTERNĂ

Dr. MARIANA STAN

PROBLEME DE ENDOCRINOLOGIE ÎN MEDICINA INTERNĂ

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREȘTI — 1967

INTRODUCERE

Acumularea de date clinice și de laborator în toate ramurile medicinei face necesară colaborarea permanentă între specialiștii diferitelor discipline medicale. Dintre acestea, endocrinologia, prin evoluția foarte rapidă din ultimii 15 ani, tinde să devină un domeniu abordabil unui număr mic de medici și biochimiști. Endocrinologia ca specialitate clinică înseamnă cunoașterea unui grup restrîns de boli și sindroame endocrine majore. În sens mai larg însă, endocrinologia este una din științele biologice de bază, deoarece sistemul endocrin reprezintă un sistem fundamental de integrare și adaptare a organismelor. Viața este posibilă în lipsa hormonilor, deoarece aceștia nu inițiază reacții biochimice elementare, dar aproape nici un mecanism adaptativ nu funcționează în lipsa lor. Termogeneza, rezistența la perioade de inaniție, homeostaza hidroelectrolitică și calcică, răspunsul la agresiune, nimic nu este posibil fără intervenția glandelor endocrine, care permit adaptarea suplă la condițiile mediului extern. Animalul hipofizectomizat poate trăi la temperatură constantă, hrănit regulat și ferit de noxe, dar moare repede cînd este expus la temperaturi scăzute, la scurte perioade de nealimentare, la privațiunea de sare sau la orice infecție sau intoxicație. În sensul acesta, fiziopatologia endocrină are implicații largi în toate ramurile patologiei medicale.

Legătura dintre endocrinologie și patologia generală poate fi privită din mai multe puncte de vedere. Primul și poate cel mai interesant, dar și cel mai puțin cunoscut, este acela al terenului endocrin premorbid, care ar putea favoriza evoluția anumitor boli. Aceasta este sugerată de asocierea semnificativă a unor afecțiuni endocrine cu unele boli, de exemplu a mixedemului cu ateroscle-

roza, litiaza biliară și infecțiile pulmonare, a bolii Cushing cu patologia cardiovasculară, a hiperfoliculinismului cu reacții alergice, litiază biliară etc. Coincidența sau ameliorarea altor afecțiuni în momente fiziologice deosebite, ca pubertatea, perioada premenstruală, sarcina, climacteriul, întărește această idee. În ce măsură acest lucru este valabil în cadrul „normalului" este imposibil de spus în momentul de față. Dispersia valorilor unor anumiți indici între limite normale, fixate de experiența clinică, permite să acceptăm că funcțiile reprezentate de acești indici variază ca grad de intensitate de la individ la individ. După cunoștințele noastre, sînt foarte puține studii care încearcă să stabilească legături între nivelul funcțiilor endocrine și evoluția unor boli neendocrine, dar credem că acesta ar fi un domeniu pasionant de studiu. În unele cazuri, cum ar fi corectarea sindromului premenstrual, a tulburărilor de climacteriu, a spasmofiliei, se obțin efectiv ameliorări importante ale bolilor de fond cu ajutorul tratamentului endocrin. În multe situații însă, nu se pot aștepta, pentru moment, rezultate terapeutice din corectarea fondului endocrin. Leziunile organice, o dată apărute, fac imposibil tratamentul, chiar dacă tulburarea endocrină este patentă. Astfel, ateroscleroza, chiar pe fond mixedematos, nu mai retrocedează la tratament tiroidian, care este și foarte rău tolerat. De aceea, credem că importanța practică a stabilirii acestui fel de corelații ar putea consta în terapie profilactică.

Al doilea punct de vedere este acela al problemelor de diagnostic diferențial între manifestările generale din bolile endocrine și unele boli interne. Hormonii afectează practic toată economia organismului. Acționînd asupra ritmurilor reacțiilor celulare și tisulare elementare, fluctuațiile concentrațiilor hormonale pot induce o simptomatologie care se remarcă prin varietate și ubicuitate. Hormonii acționează prin modificarea permeabilității membranelor celulare și subcelulare, prin activarea unor enzime existente și mai ales la nivelul genelor, favorizînd sau împiedicînd acțiunea unor enzime-cheie într-un lanț metabolic. Efectul asupra diferitelor țesuturi și organe diferă în funcție de capacitatea acestora de a capta anumiți hormoni și de a sintetiza anumite enzime. Se înțelege că, în cazul concentrațiilor patologice de hormoni, metabolismul general suferă. Sînt afectate practic toate țesuturile, dar în special cele ale „organelor țintă" sau cele care constituie, dintr-un motiv sau altul, un loc de rezistență scăzută a individului. De aceea, bolile endocrine, mai ales în perioada de debut, pot mima tot felul de afecțiuni, începînd cu boala ulceroasă și nefrita și terminînd cu osteoporoza și hipertensiunea arterială esențială. Raritatea relativă a bolilor endocrine și cunoașterea insuficientă a formelor atipice și incipiente fac

ca în multe cazuri diagnosticul să se facă tardiv, uneori fiind chiar o descoperire necroptică, aşa cum se întîmplă cu feocromocitomul, aldosteronismul primar, hiperparatiroidismul primar. Acelaşi lucru este valabil pentru stadiile tardive în care boala endocrină se viscerализează şi devine dificil de recunoscut; astfel, în stadiile tardive ale hiperparatiroidismului primar, tabloul clinic este dominat de insuficienţa renală, în hipertiroidie de insuficienţa cardiacă etc. Interesul diagnosticului corect şi precoce este foarte mare, deoarece bolile endocrine sînt prin excelenţă curabile. După statisticile curente, 2—3% din hipertensiuni sînt de cauză endocrină, deci curabile; 3—5% din litiazele renale sînt urmarea unui hiperparatiroidism primar, ca şi 1,3% din ulcerele gastroduodenale.

În sfîrşit, un ultim punct de vedere este răsunetul bolilor interne asupra aparatului endocrin. Unele boli induc modificări adaptative, homeostatice, ale sistemului endocrin, cum este cazul aldosteronismului secundar. În funcţia glandelor endocrine, controlul neuro-hipofizar este esenţial. Între sinteza hormonală şi sistemul de control se interpune însă compartimentul vascular, în care hormonii circulă legaţi de proteine, periferia în care hormonii sînt mai mult sau mai puţin inactivaţi, şi în special ficatul, a cărui adaptare funcţională la nivelurile secreţiei şi concentraţiei sanguine a hormonilor este indispensabilă pentru funcţionarea normală a sistemului. Tulburarea transportului se corectează de obicei prin adaptarea secreţiei glandulare, care se adaptează şi la ritmul inactivării periferice (deşi se poate concepe că de la un anumit moment poate surveni epuizarea glandei), ca şi la ritmul excreţiei renale. Scăderea inactivării hepatice antrenează de asemenea modificări importante, cu punerea în repaus şi insuficienţă glandulară secundară. Bolile cronice, de lungă durată, se însoţesc de scăderea anumitor secreţii, mai întîi de androgeni, apoi şi de alţi hormoni, pînă la sindrom de insuficienţă hipofizară, în cazul fenomenelor carenţiale. În fine, medicamentele utilizate cu alte scopuri pot mima efectele unor hormoni, pot interfera sinteza, transportul sau utilizarea periferică a acestora, dînd variate tulburări endocrine.

Toate aceste aspecte întîlnite mai mult sau mai puţin frecvent în clinica medicală constituie un domeniu în care colaborarea între internist şi endocrinolog este utilă pentru amîndoi şi mai ales pentru bolnav.

CAPITOLUL I

TERENUL ENDOCRIN CA FACTOR FAVORIZANT ÎN EVOLUȚIA UNOR AFECȚIUNI NEENDOCRINE

ATEROSCLEROZA

Interesul crescînd pentru cercetarea etiopatogeniei aterosclerozei se explică prin locul pe care-l ocupă această boală în statisticile asupra cauzelor mortalității în societatea noastră. O dată cu dispariția multor boli infecțioase, cu prelungirea apreciabilă a mediei de viață și probabil și datorită influenței unor factori caracteristici vieții moderne (regim bogat, tensiune emoțională), bolile cardiovasculare — și, dintre acestea, ateroscleroza cu complicațiile ei — figurează în aceste statistici drept prima cauză a morții în statele cu standard economic ridicat. La noi în țară, morbiditatea prin ateroscleroză reprezintă 40% din morbiditatea unui mare serviciu de boli cardiovasculare. La Cluj, proporția de decese prin boli cardiovasculare era de 48% în 1957 (395), iar la Timișoara de 48,9% (496).

Ateroscleroza este cea mai comună formă a arteriosclerozei. Ne vom ocupa în special de ea, deoarece este forma în care participarea hormonilor a fost cel mai mult cercetată. Procesul de arterioloscleroză este legat de hipertensiunea arterială și de tulburarea metabolică din diabetul zaharat. Eventuala participare hormonală în acest proces va fi tratată cu acest prilej. În ce privește procesul de scle-

roză arterială a mediei de tip Mönckeberg, există modele experimentale care utilizează hormoni, dar participarea acestora în patogenia acestui tip de leziune arterială nu este dovedită. Am atins în treacăt, în legătură cu ateroscleroza, unele probleme legate de efectele hormonilor asupra procesului de coagulare și fibrinoliză și, implicit, asupra complicațiilor de tip tromboză ale aterosclerozei, deoarece acest capitol este departe de a fi cunoscut.

Numeroasele cercetări care au fost efectuate, atît în ateroscleroza experimentală, cît și la om, au arătat participarea unor factori a căror importanță etiologică încă nu este precizată. Se știe numai că în constituirea leziunilor arteriale există o succesiune de fenomene, dar nu se știe care este cauza care inițiază acest proces și nici care este factorul principal. Se poate susține că procesul de ateroscleroză nu este un simplu proces de îmbătrînire cronologică și că o serie de factori intervin în etiopatogenia lui, care este probabil plurifactorială, cuprinzînd tulburări ale metabolismului lipidic, factori hemodinamici, modificări funcționale și structurale ale peretelui vascular și alterări ale coagulabilității.

Posibilitatea participării glandelor endocrine în etiopatogenia aterosclerozei, cu întrevederea optimistă a unor posibilități de prevenire și tratament, a fost sugerată de mai multe fapte : în primul rînd, raritatea aterosclerozei coronariene, cerebrale și a arterelor femorale la femei înainte de climacteriu și relativa frecvență a bolii la bărbați de vîrstă corespunzătoare. În al doilea rînd, relația stabilită între hiperlipemie — hipercolesterolemie și ateroscleroză, pe de o parte, și între aceeași tulburare metabolică și hipotiroidie pe de altă parte. În sfîrșit, relația este susținută și de frecvența foarte mare și precocitatea aterosclerozei în diabetul zaharat, boală în care predomină mortalitatea prin complicații cardiovasculare.

În ce privește *estrogenii*, observația curentă arată că femeile fac rar ateroscleroză înainte de climacteriu (254). Femeile cu climacteriu precoce sau castrare timpurie prezintă o incidență mai mare a dislipemiei, a aterosclerozei coronariene și o creștere a incidenței morții prin infarct miocardic și cerebral. S-au observat, de asemenea, deosebiri semnificative între concentrațiile colesterolului și lipoproteinelor cu densitate mică (β), care sînt mai mici la femeile tinere și mai mari la bărbații de aceeași vîrstă și la femeile postclimacteriu, în timp ce fosfolipidele și lipoproteinele cu densitate mare (α) sînt în concentrații mai mari la femeile tinere. Această predominanță a aterosclerozei la bărbați sub 50 de ani scade în ultimii ani, probabil prin schimbarea condițiilor de viață (395). Administrarea de estrogeni naturali sau sintetici la bărbați și la femeile castrate sau în postclimacteriu (421) aduce lipidele sanguine la valorile

întîlnite la femeile tinere, scăzînd colesterolul și β-lipoproteinele, cu creșterea α-lipoproteinelor, a fosfolipidelor și a raportului fosfolipide/colesterol (P/C).

În concentrațiile foarte mari din sarcină, estrogenii ar fi totuși implicați în producerea hiperlipemiei caracteristice acestei stări, printr-o acțiune nocivă asupra ficatului.

Nu se poate spune încă în ce măsură estrogenii protejează efectiv de ateroscleroză și întrucît un deficit estrogenic este specific acestei condiții. Rezultatele recente sînt contradictorii în această problemă. Kroman și Bender (319) observă scăderea 17-β-estradiolului la bărbații cu leziuni de infarct miocardic. Baranov și colab. (27), ca și Rijikov (460), nu cred că scăderea estrogenilor ar avea un rol în dezvoltarea aterosclerozei, deoarece găsesc diferențe mici sau nesemnificative în ce privește excreția de estrogeni între femeile de 45 și de 55 de ani, cu sau fără colesterolemie. Ei cred că dezvoltarea aterosclerozei la femeile în postclimacteriu se explică prin frecvența nevrozelor la această vîrstă. Furman (7) și colab. afirmă că importanța estrogenilor este minoră, deoarece ei nu influențează fracțiunile lipoproteice cu cea mai mică densitate, care ar fi și cele mai importante în patogenia aterosclerozei. Estrogenii ar stimula mai ales sinteza părții proteice, cu creșterea α-lipoproteinelor cu densitate mare, care conțin concentrații mai mari de proteine. Totuși, foarte numeroase studii susțin asocierea ovariectomiei, menopauzei precoce și insuficienței estrogenice cu ateroscleroza coronariană și cerebrală (456, 464, 532).

Ritterband și colab. (461), în contrast cu aceste cercetări, nu găsesc o relație între ovariectomie și dezvoltarea aterosclerozei, iar Williams și Novak (588) constată că nu numai ovariectomia, dar și simpla histerectomie sub vîrsta de 40 de ani predispun la ateroscleroză coronariană și dislipemia caracteristică acestei boli. Uterul ar avea un rol protector, de natură necunoscută, iar histerectomia ar influența defavorabil procesele de coagulare și fibrinoliza. Fibromul uterin și histerectomia măresc reactivitatea vasculară periferică la diferiți factori (catecolamine și alte substanțe presoare), crescînd incidența hipertensiunii arteriale, ceea ce ar contribui, pe altă cale decît aceea a dislipemiei prin carență de estrogeni, la apariția aterosclerozei.

La om, studii necroptice au arătat că bărbații tratați timp îndelungat (între 3 luni și cîțiva ani) cu doze mari de estrogeni, pentru carcinom de prostată, aveau leziuni de ateroscleroză coronariană și cerebrală semnificativ mai mici decît grupul de control (343).

Nu sînt date suficiente asupra interferării estrogenilor cu alți factori implicați în ateroscleroză, ca structura și concentrația muco-

polizaharidelor (MPZ) sanguine (450), din pereţii vasculari (564) sau coagulabilitatea sîngelui, care pare a fi slab influenţată de estrogeni (465).

Toate aceste observaţii au dus la indicaţia tratamentului cu estrogeni în hiperlipemii şi hipercolesterolemii esenţiale şi în ateroscleroză.

Modificarea tabloului lipidelor sanguine sub influenţa tratamentului cu estrogeni este unanim observată, dar influenţarea procesului aterosclerotic, mult mai complex şi insuficient explicat prin tulburarea metabolismului lipidic, nu este clară.

Adlersberg şi colab. (4, 175) observă efecte bune asupra hiperlipemiilor şi hipercolesterolemiilor esenţiale cu doze relativ mici de etinil-estradiol sau de estrogeni sintetici. Robinson şi colab. (465) semnalează normalizarea tabloului lipidelor sanguine la femeile în postmenopauză cu ateroscleroză coronariană, tratate cu doze relativ mari de estrogeni ecvini conjugaţi (2,5—10 mg pe zi).

O serie de cercetări se referă la efectul tratamentului prelungit cu estrogeni asupra recidivei infarctului miocardic şi mortalităţii prin această complicaţie la bărbaţi care au suferit unul sau mai multe infarcte, deci la care ateroscleroza este bine constituită şi severă. Unele din aceste cercetări (362, 422) confirmă efectul estrogenilor (etinil-estradiol şi estrogeni ecvini conjugaţi) asupra lipidelor la bărbaţi cu ateroscleroză şi infarcte miocardice sau cerebrale în antecedente, dar nu găsesc diferenţe semnificative între grupurile tratate timp îndelungat cu estrogeni şi cele tratate cu placebo, în ceea ce priveşte durata supravieţuirii sau repetarea atacurilor de ischemie. Stamler şi colab. (515) însă, pe un grup de 275 de bolnavi cu infarcte miocardice trataţi cu estrogeni şi urmăriţi timp de 7 ani, constată, în grupul tratat, o supravieţuire semnificativ prelungită şi scăderea mortalităţii (15,8% faţă de 30,2% la grupul de control), chiar la bolnavi cu mai multe infarcte în antecedente şi deci care prezentau un risc mai mare. Tratamentul ar fi util mai ales combinat cu regim hipocolesterolemiant şi cu anticoagulante.

În concluzie, rolul scăderii estrogenilor în geneza dislipemiei postclimacterice la femei este bine susţinut şi legătura tulburării metabolismului lipidic cu evoluţia procesului aterosclerotic pare sigură. În ce priveşte tratamentul cu estrogeni al aterosclerozei constituite, efectele lui sînt dubioase, iar la bărbaţi el este destul de greu tolerat. În schimb, acest tratament constituie o indicaţie absolută pentru prevenirea aterosclerozei la femei cu climacteriu precoce sau ovariectomie bilaterală şi chiar la femeile care fac menopauză la vîrstă obişnuită, dar care aparţin unor familii cu predispoziţie la ateroscleroză, obezitate, diabet zaharat, hiperlipemie sau

hipercolesterolemie esențială. La dozele terapeutice moderate utilizate, teama de efectul cancerigen al estrogenilor este nejustificată. Utilizarea preparatelor sintetice, care prezintă o disociere a efectului hipocolesterolemiant de cel uterotrofic, diminuă frecvența altor incidente ale tratamentului, ca sîngerările uterine, congestia mamară și pelviană etc. (14, 450).

Testosteronul a fost incriminat în patogenia aterosclerozei, dată fiind incidența mai mare, apariția precoce și severitatea acestei boli la bărbați. Testosteronul are efecte nete asupra metabolismului lipidic: el mobilizează grăsimile din depozite, crescînd acizii grași liberi (AGL) și utilizarea lipidelor. Testosteronul are efecte opuse estrogenilor asupra lipoproteinelor serice, scăzînd concentrația lipoproteinelor cu densitate mare (α), în timp ce lipoproteinele cu densitate mică (β) cresc sau nu se modifică (193). Raportul β/α crește, colesterolul total nu se modifică sau crește moderat, fosfolipidele scad, iar raportul P/C scade. Nivelul lipidelor serice cu densitate mică fiind important în patogenia aterosclerozei, androgenii sînt considerați ca factori favorizanți în dezvoltarea acestei afecțiuni.

Metil-testosteronul, metil-androsten-pirazolul și metan-dienonul în doze terapeutice obișnuite și administrare îndelungată (10—12 luni) scad marcat colesterolul, trigliceridele și mai ales concentrația chilomicronilor și lipoproteinelor cu densitate foarte mică, la bolnavi cu hipercolesterolemie, hiper-trigliceridemie esențială sau dislipemie aterosclerotică (193, 523). Efectul depinde în parte de regimul alimentar.

Un efect important hipolipemiant și hipocolesterolemiant a fost descris și pentru androsteron, metabolit hepatic important al testosteronului, din grupul 17-cetosteroizilor neutri (17-CS) (155, 246) (în administrare intramusculară). Ipotezele asupra importanței etiopatogenetice a tulburării metabolismului hepatic al steroizilor sau a funcției androgene a suprarenalei în ateroscleroză nu au fost pînă acum confirmate. Se crede că efectele androgenilor și tiroxinei asupra metabolismului lipidic s-ar exercita mai ales la nivelul ficatului.

Testosteronul crește activitatea fibrinolitică a sîngelui (factor de apărare împotriva trombozelor), ceea ce a făcut pe unii autori să-l utilizeze, cu rezultate aparent favorabile, în tratamentul arteritei obliterante. Bineînțeles, tratamentul este contraindicat în prezența unei dislipemii importante și necesită prudență, deși dozele indicate sînt relativ mici (200 mg pe săptămînă) (177).

Dozele terapeutice de testosteron și derivații săi anabolizanți, ca și la androsteron, pot produce tulburări ale coagulării. De aceea, asocierea steroizilor anabolizanți cu tratamente anticoagulante (obișnuite în ateroscleroză) este periculoasă, putînd pro-

voca hemoragii. Este necesar, în cazul acestor asocieri terapeutice, controlul testelor de coagulare și reducerea dozelor de anticoagulante. În concluzie, importanța patogenetică a androgenilor în ateroscleroză pare probabilă, deși predominanța de sex a bolii poate fi determinată genetic. În ce privește tratamentul dislipemiilor cu steroizi anabolizanți, credem că necesită o confirmare în timp, cu aprecierea statistică a rezultatelor, înainte de a intra în uzul curent.

Foarte multe speranțe s-au pus în explicarea dislipemiei aterosclerotice și tratamentul ei cu *hormoni tiroidieni*. Este bine demonstrat că nivelul concentrațiilor colesterolului și lipidelor sanguine variază invers cu funcția tiroidei. Hormonii tiroidieni mobilizează acizii grași liberi (AGL) prin inhibiția degradării 3', 5'-AMP ciclic, activatorul lipazei hormon-sensibile din țesutul adipos, și prin potențarea efectului de mobilizare al epinefrinei și hormonului somatotrop (STH). De asemenea, activează utilizarea AGL. Tiroxina și triiodotironina (T_4 și T_3) stimulează sinteza colesterolului, dar stimulează și mai mult degradarea și excreția lui biliară (timpul biologic de înjumătățire al colesterolului scade la 7 zile la indivizii tratați, față de 24 de zile la normali) (423). Rezultatul final este scăderea colesterolului în sînge și ficat. Efectele sînt directe asupra metabolismului hepatic și excreției biliare a colesterolului și poate, în parte, indirecte, prin stimularea degradării hepatice a androgenilor în androsteron. Excreția biliară de colesterol și volumul bilei scad în hipotiroidie și cresc în hipertiroidia experimentală la șobolan. În hipotiroidie, excreția acizilor totali biliari este mult redusă și, dimpotrivă, este mărită în hipertiroidie.

Administrarea de hormoni tiroidieni la indivizii normali sau la hipotiroidieni scade nivelul sanguin al colesterolului și β-lipoproteinelor (fracția Sf° 0—20 cu densitate mică și mai puțin fracția Sf° 12—20) (526).

Concentrația trigliceridelor scade inconstant ; mai mult dacă nivelul inițial este mare. Fosfolipidele nu sînt, în general, influențate sau pot scădea moderat. Modificări similare ale lipidelor sanguine se observă la bolnavii cu hipertiroidie. Invers, mixedemul spontan sau tiroidectomia duc la creșterea accentuată, susținută, a colesterolului, β-lipoproteinelor și trigliceridelor. Creșterea trigliceridelor se explică prin scăderea degradării lor parțial echilibrată de reducerea sintezei, dar și prin scăderea activității lipoproteinlipazei plasmatice stimulată de heparină și a enzimelor lipolitice ale peretelui arterial. În insuficiența tiroidiană, sinteza colesterolului este inhibată, dar degradarea lui scade și mai mult, rezultatul fiind creșterea concentrațiilor sanguine.

Prin asocierea cu hipotiroidizare (prin tiroidectomie sau antitiroidiene de sinteză) se obţine uşor ateroscleroză experimentală, chiar la specii rezistente la regim aterogen, ca şobolanul (4, 66). La acest animal, regimul aterogen provoacă o reacţie tiroidiană hiperfuncţională, care împiedică dezvoltarea aterosclerozei, reacţie care nu se observă la speciile sensibile, ca iepurele.

Administrarea concomitentă de hormoni tiroidieni şi regim aterogen protejează animalul de producerea aterosclerozei, scăzînd marcat colesterolul. Acest tratament poate opri în evoluţie sau chiar poate face să regreseze leziunile aterosclerotice experimentale.

Hormonii tiroidieni pot interveni în patogenia aterosclerozei şi prin acţiunea lor asupra mucoplizaharidelor (MPZ) din peretele vascular. În hipotiroidia experimentală, Jozsa (285) găseşte creşterea MPZ acide în sînge şi în peretele vascular, spre deosebire de Velican şi colab. (563) care nu găsesc modificări în aortă la o lună după tiroidectomie, la cobai.

La om, în hipotiroidie, se găseşte creşterea concentraţiilor serice de MPZ totale şi a conţinutului peretelui aortei în condroitin-sulfaţi A+C, acid hialuronic şi heparin-heparitin. Cantitatea de MPZ acide creşte şi mai mult în cazul asocierii hipotiroidiei cu ateroscleroza (285). MPZ în pereţii vasculari cresc şi sub influenţa TSH, care este crescut în hipotiroidie, dar şi la o parte din bolnavii de ateroscleroză coronariană.

Un ultim mod de acţiune al hormonilor tiroidieni asupra aterosclerozei este efectul lor asupra coagulabilităţii sîngelui. Efectele asupra activităţii proteolitice nu sînt clare. După unii autori (427), activează fibrinoliza, care este inhibată în hipotiroidia experimentală.

Hipotiroidienii, avînd hiperlipemie şi hipercolesterolemie importantă şi tulburări ale metabolismului MPZ, dezvoltă o ateroscleroză precoce, procesul fiind accelerat şi sever, comparativ cu eutiroidienii. Acest punct de vedere, bine susţinut de datele experimentale (385), nu este suficient de clar demonstrat de datele existente la om (67, 372, 395, 582). Boala fiind rară şi compatibilă cu viaţa îndelungată, dacă este tratată, nu există serii statistice sau cazuri necropsiate fără a fi fost tratate. Totuşi, cîteva cazuri la tineri sînt destul de demonstrative, în special cazul unui copil de 2 ani şi 2 luni cu atiroidie şi mare ateroscleroză aortică cu calcificări întinse (582).

Datele existente, inclusiv cercetarea bolnavilor hipotiroidizaţi în scop terapeutic pentru cardiopatii severe (323), nu permit o concluzie definitivă. Un răspuns la aceste întrebări îl dă studiul recent al lui Vlaicu şi Rădulescu (574), care găsesc hiperplazie tiroi-

diană la 58,9% dintr-un grup de 134 de bolnavi cu insuficiență coronariană și hipotiroidie frustă clinic, dar evidentă la cercetarea de laborator în 30 din 42 de cazuri de ateroscleroză coronariană. De asemenea, este un fapt de observație curentă că tratamentul de substituție cu hormoni tiroidieni întîmpină mari dificultăți la bolnavii cu mixedem netratat peste vîrsta de 50 de ani. În aceste cazuri, ateroscleroza coronariană este regula și tratamentul tiroidian declanșează sau agravează crizele de insuficiență coronariană.

Tratamentul cu hormoni tiroidieni în ateroscleroză a fost preconizat pentru efectele lor hipolipemiante foarte caracteristice, deși participarea insuficienței tiroidiene în ateroscleroza comună nu este bine demonstrată (354, 574).

În ateroscleroza constituită, tratamentul tiroidian este practic imposibil, deși a fost încercat de mulți cercetători, din cauza sensibilității miocardului la efectul calorigen al tiroxinei, mult mai accentuată decît a altor țesuturi (444). Creșterea consumului de oxigen al mușchiului cardiac la doze foarte mici, care nu cresc metabolismul bazal, fără creșterea proporțională a fluxului coronarian în caz de insuficiență coronariană, duce la apariția sau agravarea crizelor de angor. De aceea, s-au sintetizat în ultimii ani o serie de compuși, derivați ai hormonilor tiroidieni, căutîndu-se disocierea efectului hipocolesterolemiant de celelalte efecte metabolice. Singurul compus care prezintă o disociere favorabilă de efecte este dextrotiroxina (DT_4), izomerul dextrogir al hormonului natural. Diferențele se explică prin faptul că DT_4 se acumulează mai puțin în miocard (pentru care T_4 are o afinitate selectivă). Ea dispare mai rapid din circulație, fiind captată și reținută în ficat, unde este locul principal al acțiunii hipolipemiante a hormonilor tiroidieni (133).

Studiile mai recente semnalează totuși o frecvență relativ mare de incidente (174, 281) și chiar apariția de infarcte sau de fibrilație atrială paroxistică în cursul tratamentelor cu DT_4.

În cazuri judicios alese, fără insuficiență coronariană, ca și în dislipemiile esențiale, administrarea de DT_4 (2—8 mg pe zi) produce constant o scădere persistentă a colesterolemiei și β-lipoproteinelor. După cîteva luni de tratament, efectul se epuizează, dar poate reapărea după o întrerupere. După experiența unor autori, asocierea de doze mici de DT_4 (2 mg) și de estrogeni (stilbestrol 0,25 mg) ar fi tratamentul cel mai eficient de care dispunem în terapia hiperlipemiilor, atît în hipercolesterolemiile esențiale, cît și în cele aterosclerotice (174).

DT_4 este cel mai indicat tratament în mixedemul adultului cu ateroscleroză coronariană, în care este mult mai bine suportată decît

hormonii naturali, mai ales dacă tratamentul se începe cu doze mici, crescînd lent și progresiv pînă la doza tolerată, chiar fără a compensa perfect mixedemul. În toate cazurile în care tratamentul se administrează la eutiroidieni sau mixedematoși cu insuficiență coronariană, este util să fie precedat și însoțit de administrarea de hiposerpil (depletor al catecolaminelor, a căror acțiune este potențată de hormonii tiroidieni) și eventual de vasodilatatoare coronariene și sedative.

Credem că indicația majoră a tratamentului cu hormoni tiroidieni în ateroscleroză o constituie profilaxia aterosclerozei în cazuri de hipercolesterolemie fără boală coronariană constituită.

În concluzie, deși cercetările existente nu susțin suficient ideea participării tiroidei în ateroscleroza obișnuită, ci numai agravarea posibilă a acesteia în insuficiența tiroidiană francă, datele experimentale și dislipemia severă în insuficiența tiroidiană, ca și existența unei hipotiroidii fruste la unii bolnavi, constituie argumente suficiente pentru utilizarea acestui tratament în cazuri bine selecționate.

În ultimii ani, cercetările în domeniul terenului endocrin în ateroscleroză au luat o nouă direcție. Apariția precoce și evoluția gravă a aterosclerozei la bolnavii cu *diabet zaharat*, asocierea frecventă a acestor două afecțiuni cu obezitatea, descoperirea unor tulburări metabolice comune în diabetul zaharat al adultului și obezitate, au pus problema existenței unor tulburări similare în ateroscleroză. S-a demonstrat, astfel, că bolnavii de ateroscleroză prezintă scăderea toleranței la glucoza administrată oral sau intravenos, într-o proporție semnificativ mai mare decît populația generală (29—46%) (104, 213, 413, 437).

Tabloul lipidelor sanguine este asemănător în diabetul zaharat și ateroscleroza coronariană. În diabetul zaharat, ca și în obezitate, se găsește în plasmă cu o mare frecvență antagonistul insulinic sinalbuminic, care se regăsește într-un procent semnificativ și la bolnavii aparținînd unui grup neselecționat de ateroscleroză coronariană cu infarcte miocardice (560). Răspunsul insulinic la glucoză este exagerat la 55% din bolnavii de ateroscleroză (17, 441). Rezistența la insulină s-ar putea explica și prin legarea ei de proteinele plasmatice sau prin impermeabilitatea vasculară pentru hormoni, în ipoteza unei atingeri vasculare primitive. După unele interpretări, rezistența la insulină ar fi efectul tulburării ciclului glucoză-acizi grași, cu inhibiția utilizării glucozei prin AGL crescuți și creștere reactivă a insulinei.

La rudele bolnavilor de diabet zaharat se întîlnesc, cu o mare frecvență, devieri similare ale metabolismului, definite ca diabet

biochimic (17), punînd problema unor factori genetici în etiologia acestei boli și a celor înrudite ca tulburări biochimice: ateroscleroza și obezitatea. Factorii genetici sînt greu de evidențiat prin analiză genetică, în boli foarte comune ca acelea despre care este vorba, în absența unui indicator al tulburării genetice. Studii recente tind să arate că sinalbumina ar fi indicatorul unei constituții susceptibile de a face obezitate, ateroscleroză sau diabet zaharat, realizarea fenotipică ținînd de incidența factorilor de mediu, a antecedentelor patologice etc.

Printre factorii care sînt considerați a favoriza dezvoltarea procesului aterosclerotic sînt unii care țin de regimul alimentar, de modul de viață — între care fumatul, lipsa activității fizice, *stress*-ul emoțional etc. Dintre bolile asociate care predispun la ateroscleroză trebuie citate — în afară de obezitate, diabet și hiperlipemiile esențiale — hipertensiunea arterială, care, pe statistici mari, urmărite ani de zile, crește net riscul de ateroscleroză. Dintre acești factori predispozanți, merită a fi discutați unii care sînt direct legați de anumite constituții sau reacții particulare endocrine.

Astfel, *hipertensiunea arterială* recunoaște o participare hormonală, iar stările de tensiune emoțională prelungită declanșează mecanisme hormonale favorabile procesului de ateroscleroză (453).

Asocierea experimentală a regimului aterogen cu vasopresina, dar mai ales cu catecolaminele, agenți presori și mobilizatori de lipide, agravează considerabil procesul aterosclerotic, dînd leziuni întinse ale intimei, cu calcificări și tromboze foarte asemănătoare celor din ateroscleroza umană. Epinefrina induce experimental și tulburări de coagulare și scade activitatea fibrinolitică. Se știe că, în feocromocitom, hipersecreția de catecolamine induce ateroscleroză precoce, foarte rapid evolutivă, atît coronariană, cît și cerebrală, parțial reversibilă postoperator, dar gravă în caz de evoluție îndelungată. Accidentele vasculare sînt cauza obișnuită de moarte în această boală.

Pe de altă parte, s-a dovedit că situațiile de tensiune emoțională cresc considerabil secreția și excreția de catecolamine, o dată cu creșterea glicemiei și AGL, chiar la persoane tinere (453). Unii agenți reputați aterogeni, ca fumatul, au, printre alte efecte, pe acela de creștere a excreției de catecolamine și a concentrației de AGL. Se poate admite fără rezerve că, la persoane cu hiperexcitabilitate adrenergică, stările de tensiune emoțională pot induce o patologie cardiovasculară prin intermediul catecolaminelor (448, 453). Efectul catecolaminelor este potențat de prezența hormonilor

tiroidieni și glicocorticoizi suprarenali, care au efecte permisive pentru acțiunea catecolaminelor.

În stările de surmenaj și *stress* psihic participă nu numai sistemul adrenergic și medulosuprarenala, dar și *corticosuprarenala.* Această glandă este activă și în alte condiții asociate cu ateroscleroza, ca obezitatea (66% din obezi au un hipercorticism secundar bine demonstrat), iar în boala Cushing ateroscleroza este comună. Cortizolul are multiple efecte, prin care poate interveni în acest proces : induce o stare de rezistență la insulină, cu diabet steroid ; intervine în mobilizarea lipidelor direct, prin intermediul factorului de mobilizare lipidică și prin efect permisiv față de catecolamine ; în doze mari și administrare prelungită, dă hiperlipemie intensă (cu creșterea trigliceridelor, colesterolului și β-lipoproteinelor) (4), induce modificări în structura pereților vasculari, prin tulburarea sintezei MPZ ; predispune la tromboze, prin alterarea coagulării. Toate acestea explică apariția arteritelor semnalate în corticoterapia prelungită.

Rolul hormonilor suprarenali mineraloreglatori nu este nici el neglijabil. Una din metodele de producere experimentală a aterosclerozei este asocierea regimului aterogen cu dezoxicorticosteronul (DOC), care acționează prin modificarea echilibrului ionic în peretele arterelor și creșterea sensibilității la substanțe presoare. Aldosteronismul primar se însoțește de hipertensiune benignă, mult timp reversibilă, dar aldosteronismul secundar din hipertensiunea malignă și hipertensiunea renovasculară agravează procesul de scleroză arteriolară din aceste boli, în care procesul de ateromatoză nu este important.

Experimental, și alți hormoni, ca *parathormonul,* sau agenți cu acțiune similară hipercalcemiantă, ca dihidrotahisterolul sau vitamina D, agravează mult ateroscleroza produsă prin regim aterogen, inducînd calcificarea și ulterior ulcerarea leziunilor. Avînd în vedere că parathormonul induce mobilizarea calciului din oase, cu decalcifiere și depunere de calciu în părțile moi, fenomen similar cu cel ce se observă la bătrîni și incriminarea parathormonului în geneza osteoporozelor senile, s-a sugerat participarea lui în calcificarea leziunilor aterosclerotice. În hiperparatiroidismul primar se descriu complicații vasculare constînd din ateromatoză cu calcificare extinsă a pereților arteriali, fie a intimei, fie a mediei, similară cu calcificarea de tip Mönckeberg. Alterările vasculare apar în special în arterele membrelor inferioare (59).

Probabil că toți acești factori, în combinații variabile, participă la procesul de ateroscleroză, a cărei etiologie rămîne încă necunoscută. Oricum, evitarea stărilor de surmenaj și tensiunea psihică, sedarea nervoasă în asemenea perioade uneori inevitabile

repausul suficient, evitarea supraalimentației și supraponderei, pentru a nu mai vorbi de obezitate cu hipercorticismul caracteristic ei, un regim alimentar echilibrat cantitativ și calitativ, exercițiul fizic moderat, renunțarea la intoxicații voluntare aterogene, tratarea precoce a bolilor și stărilor fiziologice predispozante și eventual corectarea unor constituții favorabile sînt elementele de care dispunem în prevenirea aterosclerozei.

PROBLEME DE ENDOCRINOLOGIE ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ ȘI BOLILE ÎNRUDITE

Cercetările lui Selye asupra sindromului de adaptare și realizarea experimentală a unor artropatii prin administrarea de hormoni suprarenali mineraloreglatori a atras atenția asupra unei eventuale influențe a hormonilor în patogenia afecțiunilor reumatice. Ulterior, demonstrarea efectului cortizonului în poliartrita reumatodiă a crescut interesul pentru această problemă. Punerea în evidență a acțiunii hormonilor în colagenoze a dus la o mare extindere a cercetărilor, atît în scop teoretic (pentru cunoașterea modalității de acțiune), cît și practic (posibilitatea de influențare a unui grup de boli destul de răspîndite și care au o evoluție severă).

Rezultatul cercetărilor, destul de numeroase, a dovedit că hormonii nu au, desigur, un rol etiologic în aceste afecțiuni, dar nu este imposibil ca tipuri constituționale caracterizate printr-un anumit echilibru endocrin să constituie un teren favorabil pentru evoluția particulară a unor cazuri.

Cercetarea histologiei hipofizare în cîteva cazuri de poliartrită reumatoidă (PR) nu a arătat diferențe în ce privește numărul celulelor, morfologia, intensitatea și distribuția intracelulară a colorației cu PAS, față de un grup de martori.

Studii asupra *funcției suprarenale,* efectuate în special în PR, spondilita anchilopoietică (S. A.) și reumatismul poliarticular acut la copii au permis unele concluzii interesante cu privire la starea funcțională a sistemului hipofizo-suprarenal în aceste boli. Nu se cunoaște reactivitatea centrilor nervoși de integrare a suprarenalei în bolile de colagen, dar răspunsul insuficient al suprarenalei la expunerea la frig și revenirea mai dificilă a funcției suprarenale după întreruperea corticoterapiei sugerează o tulburare a răspunsului acestui sistem la stimulii fiziologici și patologici. Suprarenalele prezintă o modificare distrofică, cu depleție de lipide, umflarea, vacuolizarea, necroza și tendința la disocierea celulelor (163). Ritmul nictemeral al secreției suprarenale este abolit la mulți dintre bol-

navi, lipsind creşterea matinală a secreţiei de cortizol, dar acesta nu este un caracter specific grupului de boli de care ne ocupăm, el regăsindu-se într-un mare număr de boli cronice (259, 301). Funcţia hipofizară corticotropă şi rezerva funcţională de ACTH, evidenţiată prin testul la metopiron, sînt normale sau uşor scăzute şi cu un răspuns întîrziat (259, 292). Concentraţia plasmatică de ACTH este normală.

Sinteza suprarenală a cortizolului este crescută la începutul bolii, apoi normală sau uşor scăzută (275), iar concentraţia 17-OHCS plasmatici şi eliminările urinare de 17-OHCS şi 17-CS sînt la limita inferioară a normalului sau uşor scăzute, chiar în fazele acute ale bolii, în care ar trebui să se găsească valori crescute (18, 301). Această relativă insuficienţă a hormonilor glicocorticoizi antiinflamatori ar putea contribui la cronicizarea procesului inflamator, independent de etiologia lui. Alţi autori găsesc valori plasmatice relativ mari faţă de eliminările urinare (259), ceea ce pune problema metabolizării şi conjugării hepatice, precum şi a *clearance*-ului renal al corticosteroizilor în aceste boli. Deşi studii mai vechi arătau că metabolizarea dozelor trasoare de hormoni marcaţi ar fi normală în PR, studii mai recente notează tulburări ale metabolismului hepatic şi periferic al hormonilor suprarenali în PR (275), constînd din prelungirea timpului biologic de înjumătăţire şi modificări ale proporţiei metaboliţilor compatibile ca interpretare cu o utilizare mai eficientă a hormonului. Cromatografia 17-CS a arătat creşterea raportului etiocolanolon/androsteron.

Alte cercetări au sugerat diferenţe în metabolismul tisular al corticosteroizilor, arătînd o persistenţă a concentraţiilor crescute de cortizol după injecţia intraarticulară. Un mod particular de metabolizare a corticosteroizilor este sugerat şi de faptul că bolnavii cu PR sau alte colagenoze severe tolerează timp îndelungat doze foarte mari de corticosteroizi, fără a face sindromul clinic de hipercorticism (446). Una din explicaţiile acestui fenomen ar putea fi legarea plasmatică mai intensă a hormonului, cu scăderea fracţiei libere de cortizol (598). Aceasta are ca efect scăderea cortizolului liber la mai puţin de jumătate faţă de grupul de control (normali şi indivizi cu afecţiuni inflamatorii supurate), ceea ce creează un grad de insuficienţă cortizolică.

O altă posibilitate, care ni se pare foarte interesantă de luat în considerare, este aceea sugerată de Dougherty şi colab. (152, 153). Aceşti autori au arătat că fibroblastele, celulele reticuloendoteliale şi limfocitele pot metaboliza hormonii suprarenali, inactivîndu-i. Este logic de presupus că în boli cronice, cu arii întinse de ţesut inflamator, metabolizarea acestor hormoni poate fi foarte intensă,

ceea ce ar putea crea adevărate insuficiențe funcționale la indivizi cu o funcție suprarenală imperfectă, așa cum reiese din cele expuse.

Castor semnalează anomalii ale răspunsului fibroblastelor din sinoviala bolnavilor de PR, cultivate *in vitro* în mediu cu cortizol. Acesta are un efect mai slab asupra scăderii volumului și sintezei hialuronatului, decît asupra fibroblastelor normale (96).

Nu este demonstrat un rol al aldosteronului în colagenoze.

Răspunsul suprarenalei la ACTH este proporțional normal, dar, pornind de la valori mici, este relativ insuficient (18, 259).

Pare a fi și o tulburare minoră de sinteză a 17-OHCS, cu prevalența relativă a 17-dezoxicorticosteroizilor, mai ales a corticosteronului, hormon cu efect moderat proflogistic (301, 424). Acest defect de sinteză (desigur de natură enzimatică, cu deficit de 17 α-hidroxilază) ar fi determinat genetic. Defectul de sinteză se găsește și la rudele bolnavilor (la părinții copiilor cu reumatism poliarticular acut) și nu este specific bolilor de colagen, fiind intîlnit și în alte afecțiuni cronice.

Deși, apreciată grosolan, funcția suprarenală nu este grav alterată în PR, este posibil ca acest tip de secreție suprarenală, expresie a unei tulburări enzimatice de natură genetică sau particularitate a unui tip constituțional, să favorizeze evoluția severă a unei afecțiuni inflamatorii, participînd la patogenia acesteia. În nici un caz însă, tulburarea secreției suprarenale nu constituie un factor etiologic major.

Efectele antiinflamatoare ale cortizolului și derivaților săi sintetici se exercită prin modificarea unor procese a căror desfășurare este independentă de prezența steroidului. Cortizolul influențează întregul proces inflamator, în toate componentele și în toate stadiile sale, intervenind în mecanismul complex de reglare a structurilor mezenchimale.

Cortizolul stabilizează membranele lipoproteice ale celulelor, față de injurii prin diferiți agenți (imunoglobuline, agenți fizici ca radiațiile ultraviolete, produși bacterieni). Prin stabilizarea membranelor lizozomilor, el inhibă eliberarea de enzime hidrolitice pe care le conțin aceste organite celulare. Cortizolul controlează o serie de sisteme enzimatice prin inducția sau represiunea unor enzime-cheie implicate în dezaminare și gluconeogeneză. În acest fel, el crește catabolismul proteic și întîrzie sinteza *de novo* a proteinelor celulare, scăzînd astfel proliferarea celulelor. Aceste fenomene pot fi foarte utile cînd celulele sînt expuse acțiunii unor noxe, dar hipercortizolismul poate fi un dezavantaj cînd celulele sînt angajate într-un proces de proliferare activă sau în producerea de materiale extracelulare, ca în cazul celulelor mezenchimale (fibroblaste, celule

formatoare de os, de cartilaj). Prin aceste acțiuni complexe, cortizolul poate exercita o acțiune de protecție celulară într-o situație și poate provoca moartea celulelor în altă situație. Cum celulele mezenchimale au proprietatea de a inactiva cortizolul, acțiunea pe care ele o suferă depinde în mare măsură de propria lor capacitate de inactivare. Aceasta ține de specificitatea celulei, de disponibilul de cofactor (furnizor și acceptor de hidrogen necesar în activitatea și degradarea moleculei de cortizol), de gradul de maturare al celulei (limfoblastele sînt mai active decît limfocitele mature). Protejarea anumitor grupuri active din molecula steroizilor, care-i ferește de inactivarea tisulară și hepatică, explică efectul antiinflamator mai intens și de durată mai lungă al steroizilor sintetici. Efectul antiinflamator ține de grupul 17-hidroxi, este întărit de prezența grupului 11-hidroxi, crește prin modificări ale moleculei, ca introducerea unei duble legături la C_1, a unui atom de fluor la C_6 sau C_9 în poziția α, metilarea sau hidroxilarea la C_{16}.

Cortizolul diminuă prima fază, predominant vasculară, a inflamației, păstrînd tonusul vascular normal (sinergic cu catecolaminele), împiedicînd vasodilatația produsă de substanțele vasoactive eliberate în focarul inflamator. Prin stabilizarea membranelor celulare, permite scăderea permeabilității capilare și conservă integritatea endoteliului.

În fazele următoare ale inflamației, cortizolul scade chemotaxia leucocitară, diminuă fenomenul de marginație al leucocitelor, suprimă activitatea pseudopodică și diapedeza lor (16, 153). Dozele foarte mari inhibă fagocitoza. Toate aceste fenomene se explică prin inhibiția metabolismului leucocitelor. Corticosteroizii scad capacitatea de digestie a particulelor ingerate de leucocite, bacteriile putînd persista și disemina ulterior infecția. În prezența cortizolului, numărul de neutrofile în aria inflamată este foarte redus, iar supraviețuirea lor mai lungă (170). Efectul antipiretic al corticosteroizilor ține probabil de o acțiune la nivelul centrilor termoreglatori, dar poate și de inhibiția eliberării pirogenilor endogeni.

Glucocorticoizii inhibă migrarea și mitozele mononuclearelor macrofage, ca și puterea lor de fagocitoză și de digestie, favorizînd latența microorganismelor. În faza de infiltrație limfocitară, celulele implicate în procesele de sensibilizare tardivă — glucocorticoizii — produc distrugerea rapidă și stagnarea mitozelor în limfocite (5, 153). Acest efect foarte specific pentru corticosteroizi (pentru cei oxigenați la C_{11}, indiferent de prezența grupului 17-hidroxi) se explică prin inhibiția respirației, glicolizei, sintezei de nucleoproteine și de proteine în timocite și limfocite. Efecte inhibitorii au glucocorticoizii și asupra plasmocitelor.

Cortizolul afectează în primul rînd însuşi ţesutul conjunctiv, sediul procesului inflamator, alterîndu-l în toate componentele lui. În ţesutul inflamat, fibroblastele sînt printre primele celule care degenerează. Dezintegrarea lor pune în libertate substanţe flogogenice, care lezează alte grupuri de fibroblaste, apărînd valuri succesive de distrugere. Cortizolul, a cărui captare creşte în ţesutul inflamat prin fixarea mai ales de către fibroblaste, inhibă mitozele acestora şi deci formarea granulomului inflamator. El produce transformarea fibroblastelor din tipul fuziform în tipul globulos, epitelioid. În această formă ele devin rezistente la undele de distrugere celulară şi rămîn intacte, servind ca sursă de celule pentru repopularea ţesutului (153). Efectul inhibitor asupra creşterii şi înmulţirii fibroblastelor se observă atît la animalul intact, cît şi *in vitro*, în culturi de fibroblaste. Fibrele de colagen extracelulare sînt în număr redus faţă de culturile de control şi mai ales faţă de cele tratate cu steroizi anabolizanţi. Cortizolul produce de asemenea scăderea numărului şi activităţii mastocitelor, care apar modificate morfologic, iar granulele lor pot deveni ortocromatice din metacromatice (16).

Inhibiţia activităţii fibroblastelor are ca efect scăderea sintezei fibrelor de colagen, ceea ce împiedică organizarea fibroasă şi scleroza, dar, în acelaşi timp, încetineşte procesele de reparaţie tisulară. De asemenea, inhibînd activitatea celulară, scade formarea de MPZ, inhibînd astfel refacerea substanţei fundamentale şi deci procesele de regenerare, reparaţie şi creştere tisulară. În inflamaţia şi reparaţia tisulară, ca urmare a activităţii celulare, creşte sinteza de acid hialuronic, de MPZ acide sulfatate şi de colagen hidrosolubil, dar maturarea fibrelor de colagen este împiedicată de alterarea sintezei proteinelor şi depolimerizarea substanţei fundamentale. Cortizolul inhibă sinteza MPZ acide şi creşte gradul de polimerizare al MPZ, scăzînd hidratarea substanţei fundamentale. Efectul asupra catabolismului MPZ este mai puţin evident. Prin aceste modificări permite maturarea fibrelor de colagen, dar în acelaşi timp inhibă sinteza colagenului (246). Houck (268) crede că modificările produse de cortizol asupra ţesutului conjunctiv se explică prin eliberarea unei proteaze nelizozomale din celule în spaţiul extracelular, unde activează proteolitic o enzimă colagenolitică. Proteaza eliberată de cortizol ar ataca şi unele proteine din substanţa fundamentală, de care sînt legaţi MPZ acizi, ceea ce ar contribui la scăderea acestora din urmă. Aceeaşi enzimă proteolitică ar provoca şi liza fibrinei. Spre deosebire de rezultatele lui Houck, Kivirikko şi Laitinen (306) prin studii bazate pe încorporarea şi excreţia hidroxiprolinei marcate, sugerează că efectul cortizolului este mai ales antianabolic

asupra sintezei de colagen solubil, mai curînd decît asupra catabolismului colagenului insolubil. Modificările produse de cortizol în țesutul conjunctiv sînt similare (16, 23) celor observate la animalele bătrîne.

Asupra lichidului sinovial alterat în cursul PR prin bogăția în leucocite și în proteine, mai ales globuline, prezența de polinucleare, creșterea concentrației de mucină și depolimerizarea acidului hialuronic, cortizolul produce scăderea concentrației de mucină, creșterea vîscozității prin diminuarea gradului de polimerizare a acidului hialuronic și scăderea globulinelor.

Administrarea de cortizol și hipercorticismul din boala Cushing se însoțesc de creșterea MPZ acide și a glicoproteinelor care conțin hexozamină din sînge, provenind probabil din mobilizarea crescută din țesutul conjunctiv. Creșterea concentrației sanguine de MPZ ar putea avea o importanță deosebită în producerea vascularitei descrise la bolnavii care au făcut corticoterapie prelungită (147).

Efectele majore asupra metabolismului țesutului conjunctiv, efectele nespecifice asupra inflamației, cum și cele specifice asupra limfocitelor, explică acțiunea corticoterapiei în bolile mezenchimului, în care inflamația cronică poate fi consecința unui proces autoimun, proces în care rolul limfocitelor este cunoscut.

Același efect metabolic, mai ales asupra metabolismului proteic, explică efectele nedorite ale corticoterapiei (545).

O problemă dificilă în tratamentul cu corticosteroizi al colagenozelor este aceea a întreruperii corticoterapiei și a inhibiției suprarenale care urmează întreruperii. Corticoterapia prelungită, în dozele farmacologice utilizate la începutul tratamentului și chiar continuată cu doze moderate, produce inhibiția funcției corticotrope hipofizare prin mecanismul cunoscut de *feed-back,* cu atrofia suprarenalei. Probabil că sediul inhibiției este la nivelul centrilor hipotalamici.

La întreruperea bruscă a corticoterapiei, bolnavii pot prezenta exacerbări severe ale bolii, reacție mezenchimală cu algii musculare difuze, împreună cu stare de agitație, insomnie, depresiune. Întreruperea trebuie făcută totdeauna treptat (21) cu doze scăzute progresiv, ceea ce favorizează dezinhibarea sistemului hipotalamo-hipofizo-suprarenal, diminuă intensitatea sindromului de întrerupere și evită exacerbarea bolii de fond. După întrerupere, bolnavul trebuie supravegheat și este bine să se poată face o evaluare a funcției hipofizo-suprarenale prin investigații de laborator (dozarea 17-OHCS, test de stimulare la ACTH, test la metopiron), deoarece orice noxă poate provoca o criză de insuficiență suprarenală acută. În cazul în care nu s-a explorat funcția suprarenală, bolnavul și anturajul

lui trebuie instruiţi ca, la ivirea oricărei afecţiuni intercurente, să fie reluat tratamentul cortizonic, iar la nevoie aplicat tratamentul insuficienţei suprarenale acute.

Răspunsul deficitar la stimuli nocivi, chiar la intervale relativ lungi de la întrerupere, la bolnavi care făcuseră tratament intermitent cu ACTH în cursul corticoterapiei, a pus problema cercetării inhibiţiei centrale cu ajutorul testului la metopiron, care explorează rezerva hipofizară de ACTH. Cu acest test, unii autori găsesc un răspuns egal cu al martorilor la bolnavi trataţi cu ACTH timp de 4 luni. Totuşi, alte cercetări arată că administrări scurte (2—3 zile) de ACTH blochează răspunsul la metopiron, uneori pentru timp destul de îndelungat, ceea ce face pe mulţi autori să contraindice tratamentul intermitent cu ACTH în cursul corticoterapiei.

Meakin şi colab. (371) găsesc un răspuns la metopiron mai mic decît cel normal în 16 cazuri de PR tratate cu corticosteroizi, deşi unele aveau ACTH-ul sanguin crescut, ceea ce ar pleda pentru o lipsă de răspuns a suprarenalei. Copeman şi Savage (121), investigînd un mare număr de bolnavi, constată că rezerva funcţională de ACTH este păstrată în general la cei trataţi mai puţin de 15 luni, dar dispărută la toţi cei trataţi peste 35 de luni şi la o doză totală de 7 g prednisolon. Experienţa noastră este similară. Doze moderate, administrate intermitent, nu afectează grav funcţia suprarenală. Bolnavii trataţi continuu timp îndelungat, aşa cum se întîmplă în PR, au o inhibiţie suprarenală puternică, rezistentă la încercările de dezinhibare. Gradul inhibiţiei este proporţional cu doza şi timpul administrării corticosteroizilor. Dezinhibiţia suprarenalei se face obişnuit cu ACTH, începînd cu 40 U gel × 2 pe zi, timp de 3 zile, apoi cu scăderea şi rărirea progresivă a dozelor de ACTH continuate timp de 15 zile pînă la 2 luni, cu controlul periodic al excreţiei de 17-OHCS. Cercetări recente au arătat însă inutilitatea acestui tratament, dezinhibiţia suprarenalei făcîndu-se spontan.

Pentru dezinhibiţia hipotalamo-hipofizară am obţinut rezultate bune cu tratament insulinic sau cu tolbutamidă în doze hipoglicemiante. Hipoglicemia este un stimul foarte eficient pentru sistemul hipotalamo-hipofizar. Rezultate similare semnalează şi alţi autori (342).

Tratamentul cu insulină nu trebuie făcut decît la bolnavi internaţi în spitale, sub control medical, deoarece riscul şocului hipoglicemic trebuie luat în considerare. La bolnavii urmăriţi de noi nu am avut nici un accident.

Trebuie de asemenea evaluat beneficiul întreruperii şi al tratamentului de dezinhibiţie la bolnavi care în majoritatea cazurilor sînt corticodependenţi. Aceşti bolnavi nu beneficiază decît dacă cor-

ticoterapia se poate înlocui cu un alt tratament eficient, care este de preferat corticoterapiei.

În caz contrar este de încercat reducerea la minimum a dozei zilnice de steroizi, administrarea intermitentă, asocierea cu alte medicamente eventual tolerate și evitarea, pe cît posibil, a complicațiilor corticoterapiei prelungite, printr-un regim hiperproteic, hipoglucidic, administrarea de anabolizante de sinteză și eventual insulină în doze mici (insulina este un excelent anabolizant proteic).

Tiroida. Relațiile dintre bolile reumatice și funcția tiroidei au fost sugerate de mult pe baza asocierii morbide frecvente între bolile tiroidei și diferite forme de reumatism și a frecvenței afecțiunilor articulare în regiunile de gușă endemică. În studii mai vechi se notează modificări anatomice ale tiroidei în reumatismul poliarticular acut în sensul unei hiperfuncții, în timp ce în reumatismele cronice se semnalează uneori aspecte normale, dar și aspecte hipofuncționale (433).

Studiile funcționale arată o asociere frecventă (17—56%) a reumatismului poliarticular acut cu hipertiroidia : (274, 386, 555). Hipertiroidia pare să fie reactivă, iar ameliorarea reumatismului se însoțește de dispariția semnelor de hipertiroidie. Se mai semnalează și asocierea acestei forme de reumatism cu tiroidita subacută.

Asocierea formelor cronice de reumatism cu insuficiența tiroidiană a fost de asemenea semnalată în repetate rînduri (433).

Studii mai noi semnalează o asociere semnificativă între PR și tiroidita cronică autoimună (care se însoțește în mod obișnuit de hipotiroidie sau mixedem) (39, 351). Aceasta a pus problema unei înrudiri etiopatogenice a acestor boli, dintre care una — tiroidita cronică — este în mod sigur o boală autoimună, în cea de a doua acest factor etiologic fiind probabil. Un studiu al lui Buchanan și colab. (78) susține asocierea tiroiditei cronice cu bolile țesutului conjunctiv (nu cu alte boli autoimune), și frecvența autoanticorpilor tiroidieni și antinucleari în familiile acestor bolnavi. Aceasta sugerează o bază genetică comună pentru cele două afecțiuni, care ar putea consta dintr-o tulburare a homeostazei imunologice, caracterul genetic fiind destul de bine susținut, atît pentru bolile tiroidei, cît și pentru PR.

Din punct de vedere al funcției tiroidiene, PR se asociază rar cu hipertiroidia și mai frecvent cu hipotiroidia (257). S-au semnalat în repetate rînduri începutul sau exacerbarea unei PR după tiroidectomie efectuată pentru hipertiroidie, gușă simplă (433), cancer tiroidian sau după radiotiroidectomie. Unii autori cred că alterarea funcției tiroidiene este secundară unei tulburări hipofizare (292). Asocierea hipotiroidiei cu PR rezultă și din cercetările noastre (352).

Într-o serie de 23 de bolnavi de PR, am găsit o frecvenţă neobişnuită de afecţiuni tiroidiene şi de boli de ţesut conjunctiv în familiile bolnavelor şi o frecvenţă mare a bolilor tiroidiene. Studiul funcţional al tiroidei a arătat o grupare de semne, care împreună cu semnele clinice sugerează o activitate tiroidiană rapidă, cu eficienţă scăzută, probabil prin activitatea crescută a unui număr mic de unităţi funcţionale tiroidiene. Nu avem o explicaţie a acestei tulburări funcţionale tiroidiene în PR. Înclinăm spre o asociere genetică şi spre un rol favorizant al terenului hipotiroidian.

Nu se poate preciza exact modul în care terenul endocrin influenţează evoluţia PR, dar efectele hormonului tireotrop (TSH) şi hormonilor tiroidieni asupra ţesutului conjunctiv pot sugera unele posibilităţi.

Este dificil de distins între efectele carenţei de hormoni tiroidieni şi excesul de TSH, acesta din urmă fiind crescut în stările de insuficienţă tiroidiană. Administrarea experimentală de TSH produce creşterea cantităţii de ţesut conjunctiv retrobulbar şi în muşchii extraoculari, a acumulării de apă şi de MPZ acide la acelaşi nivel, ca şi sub sarcolema muşchilor scheletici şi în piele etc. Acumularea de MPZ, în special de acid hialuronic, în substanţa fundamentală, în piele este substratul infiltraţiei mixedematoase (16). Tratamentul cu hormoni tiroidieni concomitent cu TSH împiedică efectele acestuia asupra mobilizării lipidelor, exoftalmiei, acumulării de MPZ acide în ţesutul conjunctiv, scade concentraţia acidului hialuronic în ţesuturile articulare şi capacitatea de legare a apei în piele. T_4 inhibă răspunsul inflamator al ţesutului conjunctiv, efect opus TSH şi STH. Carenţa de hormoni tiroidieni prin tiroidectomie experimentală induce scăderea *turnover*-ului metabolic al MPZ şi modificări similare cu TSH, cu infiltraţie de tip mixedematos prin creşterea marcată a concentraţiei de acid hialuronic (şi de apă) şi mai puţin a acidului condroitinsulfuric din substanţa fundamentală. Infiltraţia se observă în piele, ovar, umorile oculare, lichidele din urechea internă şi din cavităţile articulare. Administrarea de hormoni tiroidieni face să dispară toate aceste tulburări, în parte realizate prin TSH.

În ce priveşte colagenul s-a descris creşterea excreţiei urinare de hidroxiprolină în hipertiroidie şi scăderea ei în hipotiroidie, semnificînd un *turnover* tisular accelerat în prima şi încetinit în a doua boală. După Gries şi Lindner (228) sinteza colagenului creşte în hipertiroidie, dar creşte şi degradarea lui. Situaţia este inversă în hipotiroidie, în care atît sinteza, cît şi degradarea sînt scăzute în ambele condiţii, atingîndu-se un nou echilibru. Alte studii, dim-

potrivă, sugerează o creştere a degradării şi scăderea colagenului în hipertiroidie (305) şi alterarea colagenului în hipotiroidie (25, 305).

Sînt necesare noi cercetări pentru a elucida rolul terenului tiroidian în evoluţia artritelor clinice şi experimentale. Oricum, alterarea substanţei fundamentale, tendinţa la hidrofilie tisulară prin creşterea acidului hialuronic, creşterea MPZ şi a capacităţii de difuziune în hipotiroidie, inhibiţia procesului inflamator prin hormonii tiroidieni, tulburarea metabolismului colagenului pot fi factori care intervin în evoluţia proceselor inflamatoare şi de reparaţie tisulară.

Catecolaminele. O serie de cercetări au investigat o eventuală tulburare a metabolismului catecolaminelor, mediatori chimici cu rol important în procesele inflamatorii. Michotte (379), făcînd dozări de catecolamine la bolnavii cu PR, a observat o scădere a norepinefrinei (NE) cu inversarea raportului norepinefrină/epinefrină (NE/E), atribuindu-le unei activităţi crescute a monoaminooxidazelor (MAO) tisulare. În cercetări ulterioare nu s-a verificat acest punct de vedere (506). Noi (24) am găsit eliminări de catecolamine către limita inferioară a normalului, la un grup de bolnavi de PR cu un raport N/E sub 2. Fruehan şi Frawley (191), observă la un grup de PR eliminări normale de catecolamine totale şi de metaboliţi, dar semnificativ mai mici decît ale unui grup de control, excluzînd posibilitatea creşterii activităţii MAO.

Brunjes şi colab. (76) investighează activitatea MAO în sclerodermie, folosind ca indicatori metaboliţii catecolaminelor. La un grup de 14 bolnavi, eliminările urinare de catecolamine totale şi fracţionate şi de acid vanilil-mandelic (AVM) au fost semnificativ scăzute. Raportul metanefrine/AVM a fost semnificativ crescut, indicînd o scădere a activităţii MAO, sugerată şi de scăderea metaboliţilor serotoninei în bolile de colagen. Autorii discută această tulburare în legătură cu alte alterări ale metabolismului acizilor aminaţi aromatici (tirozina şi triptofanul) observate în bolile ţesutului conjunctiv.

Înţelegerea mecanismului şi implicaţiile acestor observaţii asupra tulburării sintezei şi metabolismului catecolaminelor este obscură. Un deficit localizat de MAO (sau de aldehidoxidază) sau prezenţa unui ihibitor al MAO ar explica anomaliile observate, dar defectul poate fi tot atît de bine secundar sclerodermiei sau unei tulburări a sistemului nervos vegetativ în această boală. La rîndul ei, persistenţa NE la locul de eliberare, prin lipsa inactivării şi trecerea ei în circulaţie, poate influenţa procesul patologic din ţesutul conjunctiv.

Hormonii gonadici. O legătură între PR şi funcţia ovariană a fost sugerată de predominanţa bolii la sexul feminin, de amelio-

rarea acestei boli în timpul sarcinii și de apariția ei deseori după naștere sau odată cu premenopauza sau menopauza.

Este bine cunoscută agravarea premenstruală a simptomatologiei clinice la femeile tinere cu PR, uneori în legătură cu un hiperfoliculinism real. Într-un grup studiat (293), 41% din bolnave prezentau această agravare, dar numai 5 din 32 aveau eliminări urinare de estrogeni peste valorile normale, excreția urinară de gonadotropi fiind normală. Din observațiile lui Kay și Bach (300) rezultă că femeile care dezvoltă PR au o fertilitate scăzută, atît înainte, cît și după apariția bolii, iar vîrsta menopauzei este precoce la cele care vor face PR în următorii ani. Scăderea fertilității și menopauza precoce au fost semnalate și în boala lupică (200). Observațiile noastre confirmă această precocitate a climacteriului, mai ales în boala lupică.

Ameliorarea subiectivă sau remisiunea PR în trimestrul al doilea și mai ales în al treilea al sarcinii a fost pusă pe socoteala creșterii secreției de 17-OHCS proveniți din suprarenală și placentă. Sarcina nu influențează criteriile obișnuite de prognostic al PR, dar are un efect inhibitor asupra mecanismului imunologic răspunzător de sinteza factorului reumatoid, a cărui incidență scade la femeile cu PR gravide. Post-partum-ul este o perioadă de rezistență scăzută la PR, unele cazuri începînd în acest moment, iar altele prezentînd exacerbări (420).

Faptul că sarcina produce remisiunea PR a dus la încercări de tratament cu progestative de sinteză. Primele rezultate raportate cu tratament cu Enovid (noretinodrel + mestranol) au fost încurajatoare, semnalînd reducerea dozei de corticoizi sau întreruperea corticoterapiei și chiar remisiunea bolii (53). Ulterior, rezultatele comunicate nu au confirmat aceste efecte favorabile (207).

În ceea ce privește apariția PR la climacteriu (o treime din cazuri debutează între 45 și 55 de ani), amintim că Umber a descris așa-numita periartrită destructivă endocrină, astăzi complet infirmată. Aceasta s-a dovedit a fi o formă atipică a PR, cu evoluție mai lungă și remisiuni, cu interesare mai importantă a părților moi periarticulare, cu apariție tardivă și în titruri mici a factorului reumatoid, cu disproteinemie moderată, dar care, după o evoluție mai îndelungată, are toate caracterele PR clasice (575). Alteori, bolnave cu forme de PR sau boală lupică lent evolutive prezintă o agravare subită a bolii, cu visceralizare rapidă în lupus, odată cu instalarea menopauzei. Acestea sînt într-o oarecare măsură coincidențe. Totuși, modificările hormonale caracteristice vîrstei pot avea un rol favorizant. Vorlaender vorbește de o creștere a STH la menopauză (insuficient susținută), hormon cu efect proflogistic. Scăderea estro-

genilor — hormoni anabolizanţi — scade troficitatea cartilajelor articulare asupra cărora hormonii sexuali au un rol protector. În felul acesta, ţesuturile articulare devin mai sensibile la diferite noxe.

Efectele hormonilor sexuali asupra ţesutului conjunctiv se exercită mai ales la nivelul structurilor sexuale, dar în mai mică măsură şi asupra restului organismului. La şobolanul normal şi hipofizectomizat, estradiolul scade încorporarea radiosulfatului în acidul condroitinsulfuric în cartilaje şi aortă, dar nu se poate spune dacă aceste observaţii au o valoare fiziopatologică, dozele folosite fiind foarte mari. La om, ca şi la alte animale, estrogenii cresc concentraţia de acid hialuronic în mucoasa orală şi în piele, influenţînd şi gradul de polimerizare a acestui compus. Sub influenţa acestor hormoni, scade difuziunea lichidelor în piele şi permeabilitatea micilor vase sanguine (16). Estradiolul în doză de asemenea destul de mare (echivalentă concentraţiei din sarcina avansată) scade excreţia de hidroxiprolină, opunîndu-se chiar creşterii induse prin hormoni tiroidieni, parathormon şi STH (298).

Androgenii stimulează sinteza de MPZ şi de colagen în piele (130), normalizînd procesul de vindecare a plăgilor la animalele cu depleţie proteică (16) şi accelerînd consolidarea fracturilor. Utilizarea largă a androgenilor anabolizanţi în combaterea osteoporozelor, în special a celei cortizonice, se bazează pe aceste proprietăţi. Recent, s-a încercat aplicarea terapeutică a androgenilor anabolizanţi pentru efectul lor fibrinolitic. În combinaţie cu fenformina, administrarea de etilestrenol (8 mg pe zi) timp de cîteva săptămîni a crescut activitatea fibrinolitică şi a scăzut concentraţia fibrinogenului, ameliorînd simptomele PR (172).

În ceea ce priveşte funcţia androgenă testiculară, în spondilita ankilopoietică ea s-a dovedit a fi normală, cu toate testele cercetate (339).

Paratiroida. O altă secreţie internă care a făcut obiectul a numeroase investigaţii în colagenoze este cea paratiroidiană. Participarea parathormonului (PTH) a fost sugerată mai ales în patogenia sclerodermiei, boală în care 10% din bolnavi au calcinoza pielii (476). La o parte din bolnavii de sclerodermie se observă tulburări ale metabolismului calcic, iar la necropsie s-a descris, în unele cazuri, hiperplazia uneia sau mai multor paratiroide. Studii mai vechi indică un procent mare de hipercalcemie în sclerodermie. Fenomenul este probabil mult mai rar în realitate, deoarece, dintr-o serie mare investigată recent, numai unul din 173 de bolnavi avea hipercalcemie (553). Se semnalează însă şi cazuri cu calcemie scăzută.

Examenul anatomopatologic al paratiroidelor după paratiroidectomie (procedeu terapeutic preconizat de Leriche şi părăsit apoi

din cauza rezultatelor negative) sau la necropsia bolnavilor de sclerodermie descrie în unele cazuri hiperplazia uneia sau mai multor paratiroide (1158) și aspecte de paratiroidită cronică interstițială. În cele mai multe cazuri însă, în care s-a făcut paratiroidectomie, paratiroidele erau normale morfologic, deși unii bolnavi aveau hipercalcemie, care a revenit la normal după operație. Ar părea că un grad ușor de hiperparatiroidism nu este rar în sclerodermie.

Experimental, injectarea de PTH la șobolani dă calcinoză și scleroză cutanată destul de asemănătoare cu sclerodermia. Modificări similare produc și excesul de vitamină D sau de dihidrotahisterol.

S-a încercat să se facă o apropiere între calcinoză și alte tulburări ale țesuturilor mezenchimale și fenomenul de calcifilaxie descris de Selye.

O altă explicație a hiperparatiroidismului ușor din sclerodermie este activarea funcției paratiroidiene prin depunerile de săruri de calciu în țesutul conjunctiv lezat. Aceasta ar explica lipsa influențării evoluției bolii prin paratiroidectomie, în cazurile cu calcinoză. În asemenea cazuri s-a încercat recent tratamentul cu EDTA sodic, care ar fi dat ameliorări fără a influența boala însă în cele mai multe cazuri, deși calcemia a scăzut. În concluzie, în rarele cazuri de sclerodermie cu calcinoză poate fi vorba de un hiperparatiroidism secundar, care nu are importanță majoră în patogenie și care nu permite măsuri terapeutice eficiente.

CORELAȚII ENDOCRINE ÎN BOLILE PULMONARE

În bolile endocrine, funcția respiratorie a fost investigată mai ales în *bolile tiroidei*. În hipotiroidie, Wilson și Bedell (589) observă valori normale pentru capacitatea vitală, P_{CO_2} și P_{O_2}, și scăderea capacității maxime respiratorii, a capacității de difuziune și a răspunsului ventilator la CO_2. Pot apărea modificări marcate ale volumului respirator/min., ale perfuziei și complianței pulmonare. În mixedemul sever se poate observa insuficiență respiratorie gravă de tip restrictiv, la care contribuie scăderea eficienței mușchilor respiratori, redoarea articulațiilor și lipsa de elasticitate a tegumentelor infiltrate, dar poate și tulburarea centrului respirator (366). Retenția de CO_2 pînă la narcoză este una din cauzele de comă mixedematoasă (1 005). În aceste situații se observă hipoventilație severă, cu hipoxie și hipercapnie, asociată cu o mare scădere a tuturor volumelor pulmonare. Probele funcționale arată insensibilitatea cen-

trului respirator la stimulii normali, ca hipercapnia și anoxia. Studiul hemodinamic arată constricție arteriolară pulmonară și probabil periferică. Hipoventilația este una din cauzele oboselii la eforturi mici, somnolenței și cefaleei matinale și a unora din tulburările psihice în mixedem (579). La tratament tiroidian, tulburările se corectează, dar în caz de comă mixedematoasă poate fi nevoie de respirație asistată timp de 1—2 săptămîni, pînă la apariția efectelor tratamentului tiroidian. Bolnavii cu insuficiență tiroidiană sînt mai predispuși la a face infecții respiratorii, inclusiv tuberculoză (372, 432).

În hipertiroidie, înafara insuficienței cardiace, se observă inconstant scăderea capacității vitale și a complianței pulmonare, dar ventilația totală este mai mare prin creșterea frecvenței respiratorii (520). La efort, ventilația crește în exces față de extracția de oxigen, datorită creșterii spațiului mort de ventilație. Cauza tulburării ar fi slăbirea mușchilor respiratori în cadrul miopatiei tiroidiene, demonstrată prin scăderea presiunii maxime și minime în inspirație și expirație. Schimburile gazoase sînt normale, cu excepția unei mici anomalii în oxigenare (165); difuziunea pulmonară este normală.

În bolile cronice pulmonare, Charms și Levine (97) găsesc o scădere a captării tiroidiene de radioiod, care corelează cu scăderea saturării sistemice arteriale în oxigen sub 92%, iodemia și răspunsul la TSH fiind normale. Ei interpretează scăderea iodocaptării ca un fenomen de adaptare la hipoxemia prelungită, deși administrarea de oxigen timp de 7 zile, cu revenire la normal a saturării arteriale, nu corectează anomalia funcției tiroidiene. S-a descris de asemenea creșterea captării eritrocitare a triiodotironinei marcate *in vitro,* în cazuri de bronșită cronică cu retenție de CO_2 (192). Scăderea legării proteice a T_3 marcată și creșterea legării pe hematii se observă și în cazuri de acidoză renală cu azotemie, fiind o sursă posibilă de eroare în aprecierea acestui test. Galassi și colab. (195), ca și alți autori, observă activarea funcției tiroidiene, congestia tiroidei și uneori tiroidită, în tuberculoza pulmonară recentă, gravă. În formele cronice se observă însă scăderea activității tiroidiene, cu scleroatrofia glandei. La un grup de bolnavi cu pneumopatie cronică obstructivă, fără insuficiență respiratorie, noi am observat că o anumită constituție endocrină (insuficiență tiroidiană moderată, cu discret hipercorticism metabolic și insuficiență orhitică) și un anumit tip constituțional ar constitui un teren favorabil pentru apariția și evoluția emfizemului pulmonar (518). Explicația este probabil predispoziția la infecții pulmonare și la alterări ale țesutului conjunctiv pulmonar. Acestea din urmă au fost eviden-

țiate și în insuficiența tiroidiană experimentală (563). S-a observat asocierea semnificativă a pneumopatiei cronice obstructive cu *hiperplazia suprarenală* (ambele suprarenale peste 20 g) (586) și cu ulcerul peptic. Experimental, expunerea animalelor la presiuni scăzute de oxigen, cu hipoxie consecutivă, se însoțește de o creștere rapidă a ACTH-ului sanguin (de 30 de ori valorile normale) și a activității suprarenale, care mărește capacitatea de toleranță la hipoxie (359). Studiul funcției suprarenale la 15 bolnavi cu emfizem pulmonar arată însă niveluri normale de 17-OHCS plasmatici și urinari, timp biologic de înjumătățire plasmatic normal și răspuns normal la ACTH (500). Marmoston și colab. (361) semnalează totuși tulburări ale excreției de steroizi în emfizemul pulmonar. În insuficiența respiratorie cronică, de lungă durată, probele de funcție suprarenală arată o insuficiență secretorie la 46% dintre bolnavii cercetați (74). Semnele de insuficiență suprarenală se agravează o dată cu insuficiența respiratorie, urmînd fluctuațiile evoluției acesteia. Autorii consideră aceste fapte ca o epuizare suprarenală care urmează unei hiperfuncții, al cărei vestigiu este hiperplazia difuză găsită necroptic. Ei atrag atenția asupra posibilității insuficienței suprarenale în insuficiența respiratorie acută și a necesității corticoterapiei de urgență, în această situație.

Importanța *hormonilor sexuali* în menținerea integrității structurilor mezenchimatoase pulmonare este subliniată de Pecora și colab. (438). Carența de hormoni sexuali favorizează efectul infecțiilor, obstrucțiilor intermitente și repetate asupra țesutului conjunctiv al alveolelor, bronhiolelor și bronhiilor, ducînd la emfizem și bronșiectazie. Efectele sînt explicabile prin hipoanabolismul proteic al insuficienței gonadice.

S-a semnalat că tratamentul cu progesteron crește ventilația și scade tensiunea CO_2 la indivizii normali. Tratamentul cu 50 mg de progesteron timp de cîteva săptămîni, la bolnavi cu emfizem, crește efectiv ventilația totală și alveolară, ca și consumul de oxigen, și scade semnificativ tensiunea CO_2, dar fără ameliorare simptomatică.

HORMONII ȘI ALERGIA

Relațiile dintre hormoni și fenomenele de imunitate și alergie pot fi privite din mai multe puncte de vedere. Cel mai comun este acela al efectului hormonilor asupra procesului alergic, larg utilizat pentru hormonii suprarenali. Strîns legată de acesta — deși în cazul tratamentului se folosesc doze farmacologice de hormoni — este problema terenului endocrin în alergie. Puținele cercetări în

acest domeniu sînt sugestive pentru interrelaţii de asociere şi evolutivitate, dar datele din literatură sînt suficiente pentru a exclude o relaţie cauzală între glandele endocrine şi bolile alergice. A treia problemă este aceea a alergiei la hormoni şi constituenţii glandelor endocrine, atît la hormonii endogeni, cît şi la cei exogeni, administraţi în scop terapeutic.

Problema influenţei hormonilor asupra desfăşurării procesului alergic a fost studiată în special pentru *hormonii suprarenali.*

Asupra sintezei anticorpilor, glicocorticoizii au un efect slab în dozele fiziologice sau farmacologice moderate, dar au un efect net inhibitor în doze mari farmacologice, scăzînd titrul anticorpilor serici atît experimental, cît şi la om (176, 256, 624). Efectul este evident în administrarea prelungită şi este explicabil prin inhibiţia anabolismului proteic pe care-l exercită aceşti hormoni, îndeosebi asupra sistemului reticuloendotelial. După unii autori, suprarenalectomia scade titrul anticorpilor, avînd o acţiune permisivă în acest fenomen (550). După alţii, ar creşte titrul de anticorpi (hemolizine, aglutinine şi precipitine dezvoltate de iepure faţă de serul de cal). Formarea anticorpilor este stimulată de cortizol în primul moment, dar titrul atins este mai mic decît la normal (la iepure, cobai, şoarece). Cortizolul nu influenţează titrul reacţiilor de fixare a complementului (468). În orice caz, glicocorticoizii scad gammaglobulinele crescute într-o serie de afecţiuni, ceea ce confirmă efectul inhibitor asupra sintezei proteinelor-anticorpi. În timp ce sinteza anticorpilor umorali este influenţată mai puţin şi la doze mari, reacţiile de hipersensibilitate tardivă, în care predomină elementul tisular, sînt mult mai puternic alterate de glicocorticoizi, deoarece acţiunea acestora asupra metabolismului limfocitelor este mult mai intensă şi mai specifică decît asupra oricăror altor elemente ale sistemului imunologic. Cortizolul nu influenţează reacţia antigen-anticorp, dar (176), inhibînd sinteza anticorpilor scade intensitatea acestor reacţii şi inhibă consecinţele conflictului antigen-anticorp, împiedicînd efectele histaminei şi ale altor mediatori chimici şi scăzînd reacţia locală tisulară.

Hormonii tiroidieni, substanţe care impun în mare măsură ritmul general al *turnover*-ului metabolic, au un efect bine demonstrat asupra sintezei şi degradării anticorpilor. Cu ajutorul măsurării titrului de hemolizine şi imunizării cu serumalbumine s-a constatat că răspunsul primar la stimularea antigenică este întîrziat, iar titrul anticorpilor serici este scăzut la animalele hipotiroidizate (283, 550). Dimpotrivă, hipertiroidizarea scade timpul necesar pentru atingerea titrului maxim şi creşte titrul iniţial. Răspunsul anamnestic păstrează aceleaşi caractere. Timpul biologic de înjumătăţire al

gammaglobulinei marcate cu radioiod este scurtat la animalele hipertiroidizate și prelungit la cele hipotiroidizate prin efect asupra catabolismului proteic. Tiroidectomia scade posibilitatea de sensibilizare a animalelor, scade formarea de precipitine și intensitatea șocului anafilactic. Sensibilitatea reapare la tratament tiroidian.

În timpul reacției antigen-anticorp se eliberează substanțe biologic active — *histamină, serotonină, heparină, acetilcolină* — ceea ce duce la o serie de reacții tisulare, care au ca expresie pură șocul anafilactic, în cazul sensibilității imediate, și reacția tuberculinică, în cazul hipersensibilității tardive.

Epinefrina antagonizează efectul histaminei și protejează într-un mare procent de șocul histaminic mortal, datorită efectelor antagoniste asupra vaselor. Glicocorticoizii nu împiedică eliberarea imediată de histamină, dar scad numărul de mastocite și inhibă reacumularea histaminei, scăzînd intensitatea șocului anafilactic la șobolan, dar nu la cobai, la care predomină fenomenele histaminice. Nu protejează față de șocul la histamina exogenă. Inhibiția reacumulării histaminei este explicabilă prin potențarea efectului histaminazei sau prin inhibiția activității histidindecarboxilazei. După unele cercetări, în administrare cronică, glicocorticoizii cresc inițial histaminemia, provocînd degranularea mastocitelor, dar mărind și mai mult eliminarea de histamină, aceasta revine la normal. Cantitatea de histamină tisulară și sensibilitatea țesuturilor la histamină este scăzută sub influența lor, ceea ce scade sensibilitatea organelor de șoc. Suprarenalectomia crește conținutul în histamină al sîngelui și organelor și scade rezistența la histamină, a cărei inactivare este scăzută. În felul acesta agravează șocul anafilactic. Fenomene similare se observă în cazul hipofizectomiei. Suprarenalectomia crește sensibilitatea la histamină și prin scăderea puterii histaminopexice a serului, care se observă și după hipofizectomie (434).

Tiroida are un efect bifazic, crescînd în primele trei zile eliberarea locală de histamină (266, 286), pe care o inhibă însă la tratament prelungit. Hipotiroidizarea (cu antitiroidiene de sinteză) are efecte contrarii, de scădere imediată a histaminei, cu creșterea eliberării tardive.

Castrarea scurtează timpul de apariție a șocului histaminic și scade marcat puterea histaminopexică a serului (434), care suferă variații în cursul ciclului estral, fiind maximă în momentul estrului și minimă în diestru. Estrogenii cresc conținutul în histamină al sîngelui și țesuturilor. În sarcină, crește inactivarea histaminei prin activarea histaminazei, probabil influențată de modificările hormonale (286). La sfîrșitul sarcinii, histaminopexia scade pînă la dispariție.

O serie de *alte substanțe active* și de enzime eliberate sau stimulate în cursul reacției alergice sînt interferate în acțiunea lor de starea endocrină a animalului. Este cunoscută creșterea acetilcolinei, care ar avea un rol esențial în reacția alergică și care este crescută sub influența estrogenilor (251). De asemenea, tulburările coagulării realizate prin eliberarea de heparină sînt influențate de hormonii tiroidieni și androgeni, care scad coagulabilitatea sîngelui. Eliberarea de serotonină este parțial controlată de glicocorticoizi, care scad conținutul țesuturilor în serotonină și cresc eliminarea de acid-5-hidroxiindolacetic (558). Golirea depozitelor de glicogen se realizează probabil sub influența epinefrinei, iar lipoliza se explică prin eliberarea nespecifică de STH și epinefrină. Sub influența hialuronidazei eliberate în cursul reacției alergice se produce depolimerizarea MPZ din țesutul conjunctiv, care explică, împreună cu tulburările permeabilității capilare, edemul alergic. ACTH și cortizolul scad permeabilitatea vasculară și inhibă hialuronidaza, restabilind echilibrul și permițînd resorbția edemului. Cortizolul nu inhibă eliberarea de pirogen seric endogen, dar inhibă febra produsă de acești pirogeni, probabil prin efect central.

Hormonii, în special cei *suprarenali,* prin reglarea reacțiilor tisulare, pot modifica reacțiile nespecifice de tip inflamator care se dezvoltă în cursul afecțiunilor alergice. Aceste reacții sînt inhibate de ACTH și glicocorticoizi și, în mai mică măsură, de androgeni. Steroizii antiinflamatori scad permeabilitatea capilară, exsudatul și migrarea leucocitelor, ca și formarea granulomului inflamator, scăzînd proliferarea fibroblastelor. Ei inhibă reacțiile tisulare antigen-anticorp, producînd involuția acută a limfocitelor. Prin aceste efecte, rolul lor inhibitor este maxim în reacțiile de hipersensibilitate tardivă, dar inhibă parțial și reacția imediată de tip Arthus. Cortizolul inhibă intensitatea reacției la tuberculină (355). Practic, corticosteroizii antiinflamatori inhibă toate semnele unui răspuns alergic, cu excepția reacției imediate după un test cutanat sau în reacția Prausnitz-Küstner și hipersensibilitatea la frig, dependentă de eliberarea imediată de histamină.

Dimpotrivă, *STH, hormonii suprarenali mineraloreglatori, hormonii tiroidieni* și probabil *estrogenii* măresc reactivitatea tisulară, stimulînd proliferarea celulară și reacțiile din substanța fundamentală. Tiroidectomia scade intensitatea reacției la tuberculină. Toți acești hormoni nu au efecte specifice asupra fenomenului alergic, cu excepția STH, care ar crește sinteza anticorpilor.

În bolile endocrine, relația cu stările alergice este insuficient studiată. După Julesz și Winkler (286), bolnavii cu insuficiență hipofizară fac stări alergice mai severe. Atît hipertiroidia, cît și hipoti-

roidia par să favorizeze dezvoltarea bolilor alergice, dar relația nu este etiologică și nici foarte semnificativă. Hipertiroidienii fac frecvent prurit, urticarie, alergie medicamentoasă, în timp ce la hipotiroidieni predomină eczemele și rinitele alergice.

În boala Addison nu se notează, în general, o incidență mare de boli alergice (93). În seria de 496 de cazuri analizată de Carryer și colab., incidența este sub 10% (45 de cazuri). Același autor, analizînd o serie de 101 bolnavi cu boala Cushing, remarcă raritatea bolilor alergice în această afecțiune (semnalată și de alții) (92).

Terenul endocrin în bolile alergice este insuficient cercetat, cu excepția *funcției suprarenale,* care a făcut obiectul multor studii, mai ales în astmul bronșic. Se semnalează o reacție nespecifică hipofizo-suprarenală în cursul reacțiilor alergice puternice. În cazul fenomenului Schwartzmann generalizat pot apărea hemoragii suprarenale în cadrul procesului general de tromboze intravasculare, agravate de tratamentul cu ACTH, care stimulează funcțional suprarenala lezată. S-a făcut analogia între această observație și sindromul Waterhouse-Friederichsen, în care insuficiența suprarenală acută apare în cursul unor infecții fulminante (358).

Scăderea 17-CS urinari la bolnavii cu astm bronșic a fost semnalată încă din 1945. Dozările de glicocorticoizi (17-OHCS) au arătat în unele studii scăderi ale excreției (79, 512), care corelează cu gravitatea și vechimea bolii. Alți autori găsesc însă eliminări bazale normale (57, 457, 557). Valorile 17-OHCS plasmatici au fost găsite de asemenea normale (557). Răspunsul suprarenal la ACTH a fost normal în multe cercetări efectuate în astmul bronșic (57). Un număr destul de important de cercetători semnalează însă răspunsuri scăzute la ACTH (79, 344, 557). Dintr-un grup de 34 de bolnavi cu astm continuu, netratat anterior, studiați de Robson și Kilborn (466) 68% aveau răspunsuri scăzute la ACTH, scăderea corelînd cu durata bolii. Urmărind reactivitatea sistemului hipofizo-suprarenal, Andersson (13) găsește scăderea rezervei hipofizare de ACTH. Eriksson-Lihr (citat de 57) găsește că majoritatea bolnavilor de astm au răspunsuri anormale la insulină și epinefrină, dar Arnoldsson și Holander (15) raportează creșterea 17-OHCS urinari după *stress*-ul prin pirogen. Blumenthal și colab. (57), studiind cîțiva astmatici tineri cu astm alergic la polen, fără complicații, observă creșteri semnificative ale cortizolului plasmatic (cu păstrarea ritmului nictemeral) și ale 17-OHCS urinari în timpul crizei provocate prin polen. O legătură cu activitatea suprarenalei este sugerată unor autori de predominanța nocturnă a crizelor de astm, perioadă care coincide cu scăderea fiziologică marcată a concentrațiilor de hormoni suprarenali în cadrul variațiilor nictemerale ale

funcției suprarenale. Diferențele observate în rezultatele acestor cercetări țin probabil de tipul de astm, de severitatea și durata bolii, de prezența complicațiilor asociate, de starea de nutriție etc. Scăderea funcției suprarenale nu este o condiție necesară pentru dezvoltarea astmului bronșic, dar probabil că boala cronică prelungită poate duce la epuizarea suprarenalei, ceea ce agravează astmul. Rezultatele corticoterapiei se explică prin efectele farmacodinamice ale acestor hormoni.

Terenul hipotiroidian este considerat favorabil dezvoltării bolilor alergice, în special atopice, de Godlowski (214) și de Carlston (90). Primul autor aduce numai argumente clinice și rezultate terapeutice, dar al doilea a folosit un test considerat destul de fidel și anume timpul de relaxare a tendonului prin înregistrarea reflexului achilian. Schwartz, într-un studiu pe 99 de indivizi alergici (rinită și astm alergic) nu confirmă aceste observații, bolnavii neavînd semne clinice de boală tiroidiană, iar valorile iodului proteic plasmatic fiind normale (484).

Terenul hipoparatiroidian a fost de asemenea incriminat în facilitarea dezvoltării alergiei. S-a făcut în special legătura cu astmul bronșic, în care hiperexcitabilitatea musculară a spasmofililor ar favoriza spasmul bronșic. Pe de altă parte, scăderea calcemiei influențează permeabilitatea capilară, favorizînd reacția alergică. Julesz (286) afirmă că astmaticii au frecvent semnul Chvostek pozitiv și semne clinice de spasmofilie. Circa 10% dintre copiii spasmofili au manifestări alergice, iar copiii astmatici au foarte frecvent semne de spasmofilie și tulburări ale metabolismului calciului (311). Rolul paratiroidelor a fost invocat și în explicația rezultatelor favorabile obținute cu tratament calcic în alergie. Chiar dacă impresia clinică este că terenul „spasmofil“ favorizează alergia, nu avem date obiective suficiente pentru susținerea rolului paratiroidelor în aceste stări.

Relația dintre bolile alergice și *funcția gonadelor* a fost sugerată de o serie de fapte de observație clinică. Dintre acestea, apariția astmului la pubertate și dispariția lui la climacteriu, în unele cazuri, agravarea premenstruală a stărilor alergice și ameliorarea lor în timpul sarcinii sînt cele mai pregnante. Predominanța stărilor autoimune la femei și relația lupusului eritematos cu sarcina sînt o altă problemă, cu implicații poate mai curînd ale unor factori genetici imperfect cunoscuți. Apariția astmului la copii se însoțește deseori de o ușoară întîrziere a pubertății la fete și de un grad moderat de hipogonadism hipogonadotropic cu vîrstă osoasă subnormală la băieți (311).

Apariția premenstruală sau menstruală a astmului bronșic (creșterea frecvenței și intensității crizelor) este înregistrată la

30—70% dintre femeile suferind de această boală (396). La bolnavele cu sindrom de tensiune premenstruală și astm agravat în această perioadă a ciclului menstrual se întîlnește o incidență mare de simptome nevrotice, dar, pe baza rezultatelor terapeutice, autorii conchid că tulburările hormonale sînt totuși răspunzătoare de accentuarea simptomelor. Agravarea premenstruală a astmului se explică atît prin starea de instabilitate neurovegetativă caracteristică sindromului de tensiune premenstruală, cît, probabil, și prin acțiunea vagotonică a estrogenilor, cu creșterea concentrației acetilcolinei și histaminei tisulare, potențarea spasmofiliei și creșterii hidrofiliei tisulare. S-a notat și o creștere a titrului reaginelor la femei în timpul menstruației. Tratamentul hormonal cu progesteron și androgeni sau suprimarea ovulației cu progestative de sinteză ameliorează ap eciabil această stare (596).

În alte cazuri, alergia premenstruală ține de o reacție alergică la hormoni.

Sarcina ameliorează stările alergice (în special astmul bronșic) în 61% din cazuri (596). Se citează însă și agravări, atît în astm, cît și în rinitele alergice, prurigo etc.

Multe stări alergice se ameliorează sau dispar la climacteriu, dar numeroase cazuri debutează în acest moment pe fondul de labilitate vasomotoare și emoțională cunoscut în această stare.

Încercările de tratament cu steroizi anabolizanți derivați ai testosteronului au pornit de la necesitatea combaterii efectelor secundare ale corticoterapiei. Godlowski (214) preconizează acest tratament anabolizant proteic și deci inductor enzimatic. El consideră acest tip de tratament patogenic, în sensul combaterii unei insuficiențe enzimatice generate de erori înnăscute de metabolism. Privit astfel, tratamentul nu are justificare, steroizii anabolizanți neputînd induce sinteza unor enzime care lipsesc prin defect genetic. În fapt însă, tratamentul dă rezultate bune, mai ales în cazurile tratate îndelungat cu corticoterapie sau cu evoluție de lungă durată, în care ameliorează starea generală, apetitul etc.

Cercetările asupra influenței *insulinei,* sugerate de o incidență mai mare a bolilor alergice la bolnavii cu diabet zaharat sînt fragmentare. Se semnalează agravarea reacției anafilactoide și anafilactice sistemice la șobolani prin injectarea de insulină. Efectul este probabil secundar hipoglicemiei, deoarece tratamentul cronic nu influențează formarea sau fixarea anticorpilor în țesuturi. Dimpotrivă, hiperglicemia ar inhiba reacția anafilactoidă, anafilaxia și reacțiile de sensibilitate de tip tardiv. La om se semnalează totuși rezultate bune prin tratament hipoglicemiant cu insulină, în urticarie la frig. Este mai probabil că ameliorarea în acest caz ar fi efectul descăr-

cării de ACTH și hormoni suprarenali sub influența șocului hipoglicemic.

Alergia hormonală în sensul de reacție alergică la hormonii endo- și exogeni este încă un aspect al problemei de care ne ocupăm. În ceea ce privește alergia la hormonii endogeni, aceasta privește pe de o parte bolile endocrine autoimune, iar pe de altă parte alergia la hormonii propriu-ziși. În cazul bolilor endocrine autoimune nu este vorba de sensibilizare la hormoni, care, atît în cazul tiroidei, cît și în cazul suprarenalei, sînt molecule simple, neantigenice. În aceste situații este vorba de sensibilizare la compuși proteici complecși care intră în constituția țesuturilor endocrine, sensibilizare care survine pe un teren imunologic predispus la astfel de reacții.

În cazul tiroiditei cronice autoimune (boala Hashimoto), sensibilizarea se produce față de tireoglobulină, proteină la care organismul nu are toleranță imunologică, ea apărînd tardiv în cursul dezvoltării embrionare și rămînînd cantonată în foliculii tiroidieni, fără a veni în contact cu celulele imunologic competente, care se comportă față de ea ca față de o proteină străină (467). În cazul adrenalitei autoimune (cu boală Addison) (56) sensibilizarea se produce față de proteinele suprarenalei, aparent nemodificate, fenomen similar cu cel observat și în alte boli autoimune. Este vorba, fie de alterări ale proteinelor nedecelabile cu metodele actuale, fie mai curînd de o reactivitate particulară a sistemului imunologic față de proteinele eliberate printr-o cauză incidentală (inflamație), care eventual le poate altera structura. Acest lucru este foarte probabil și în cazul tiroiditei cronice. În timpul tiroiditei subacute De Quervain (boală care uneori are o etiologie alergică prin sensibilizare la antigeni bacterieni), distrugerea foliculilor tiroidieni eliberează cantități apreciabile de tireoglobulină, pînă la fenomene de hipertiroidie. În sîngele bolnavilor apar frecvent anticorpi antitireoglobulinici, dar procesul nu se cronicizează decît în cazuri excepționale, în mod obișnuit boala terminîndu-se cu reparație tisulară foarte bună și cu dispariția anticorpilor circulanți. Dovada că defectul este în sistemul imunologic este asocierea individuală și familială a tiroiditei cronice autoagresive cu alte boli considerate autoimune, în special cu colagenozele (39, 351, 872). Tiroidita cronică se asociază de asemenea cu cancerul tiroidian, cu boli ale sistemului reticuloendotelial și cu boli alergice, ca astmul, dermita de contact, urticaria etc. În cazurile de tiroidită autoagresivă juvenilă studiate de Saxena și Crawford, jumătate din bolnavi aveau reacții alergice (eczemă, febră, de fîn, reacții urticariene), iar anamneza familială evidenția boli alergice la 2/3 (478).

Relaţia dintre *tiroidă şi sistemul imunologic* este complexă şi, recent, cercetările au luat o nouă direcţie. Este cunoscută infiltraţia limfocitară a tiroidei şi hipertrofia timusului şi ganglionilor limfatici în boala Basedow, în care de altfel se găsesc frecvent şi autoanticorpi tiroidieni în sînge (la titruri mici). Această observaţie a fost recent confirmată (378) de studii care, prin biopsii timice în 200 de cazuri de tiroidectomii pentru hipertiroidie, au constatat că hipertrofia macroscopică se asociază cu hiperplazie timică microscopică şi formarea de foliculi limfatici în medulara timusului, tablou asemănător cu cel observat şi în alte boli autoimune. Pe de altă parte, s-a demonstrat în ultimul timp că hiperfuncţia tiroidei în hipertiroidie este secundară stimulării printr-un stimulator tiroidian cu acţiune lungă (LATS). Acesta este un constituent al fracţiei γ-globulinice a proteinelor plasmatice (317) şi este considerat de unii autori ca un autoanticorp format în clone de limfocite anormale, originare în timus sau modificate de acesta. *Relaţia timus-tiroidă* a fost mult investigată, susţinîndu-se un efect hiperplaziant al hormonilor tiroidieni asupra timusului şi scăderea greutăţii, cu punerea în repaus a tiroidei prin extracte timice. Tiroidectomia se însoţeşte de involuţia timusului.

S-a sugerat o etiopatogenie autoimună în *hipoparatiroidismul idiopatic şi în insuficienţa hipofizară* din necroza hipofizară *post partum*. Sterilitatea autoimună la bărbat, consecinţa infecţiilor şi traumatismelor la indivizi predispuşi, este destul de bine demonstrată.

Relaţiile dintre sistemul endocrin şi procesul de dezvoltare şi evoluţie a imunităţii sînt sugerate şi de efectele majore ale hormonilor asupra *timusului*. Se cunoaşte involuţia timică sub efectul hormonilor suprarenali şi sexuali şi hipertrofia timică după suprarenalectomie şi castrare (în special la masculi). Sînt cercetători care susţin chiar un efect timotrop al hipofizei anterioare (533), deoarece hipofizectomia produce involuţia timusului. Unele cercetări sugerează şi un control invers, al timusului asupra suprarenalei, semnalînd inhibiţia steroidogenezei suprarenale la animalele tratate cu extracte timice şi stimularea după timectomie. Aceasta pune problema unei funcţii endocrine a timusului mult dezbătută, pînă acum nedemonstrată şi recent reactualizată, de izolarea unei fracţii timice hipoglicemiante (434).

Alergia la hormonii propriu-zişi este foarte explicabilă în cazul hormonilor proteici. Totuşi, deşi s-a sugerat posibilitatea unei alergii endogene, în special în cazul insulinei, aceasta nu este demonstrată decît în cazul hormonilor sexuali. Deşi molecula simplă a steroizilor nu poate stimula formarea de anticorpi, combinaţia

cu proteinele poate conferi steroizilor această proprietate (haptene). Chiar hormonii suprarenali conjugați cu serumalbumina bovină induc formarea de anticorpi specifici. Zondek și Bromberg (603) semnalează pentru prima oară alergia la estrogeni, observînd manifestări alergice la femeile tratate cu estrogeni. Aceasta a dus la cercetarea ipotezei lui Urbach, care presupunea că sindromul premenstrual ar fi o manifestare alergică hormonală realizată prin sensibilizare la hormonii endogeni. Un tip similar de alergie a fost invocat în explicația alergiilor premenstruale. Numeroase cercetări (245, 252, 559) arată că circa 20% din tulburările alergice premenstruale (urticarie, dermită, prurit vulvar, astm, rinită, migrenă, edem Quincke) se pot atribui unei hipersensibilități la estrogeni sau la progesteron. Bolnavele au intradermoreacții pozitive la estradiol, estronă, progesteron, pregnandiol, eventual la testosteron sau androsteron. Reacția trebuie făcută de preferință cu suspensie apoasă de microcristale. O zecime de ml de ser recoltat premenstrual de la astfel de bolnave, injectat intradermic la femei normale, dă o reacție Prausnitz-Küstner clasică la injectarea de estrogeni în același loc. Injectarea la femei în faza premenstruală dă de asemenea o reacție pozitivă (reacție Prasunitz-Küstner spontană). În perioada postmenstruală, injectarea hormonului la care s-a constatat sensibilizarea face să apară simptomele caracteristice (559). În fine, ultimul argument care susține alergia hormonală în aceste cazuri este eficiența tratamentului desensibilizant cu hormonul în cauză (559). De remarcat că sensibilizarea la hormoni nu corelează cu cantitatea de hormoni excretați ; aceste bolnave nu sînt hiperfoliculinice. Dintr-un grup investigat de Herschberg, numai 13% din bolnavele cu alergie la estrogeni aveau și hiperfoliculinism (252).

Sindromul premenstrual a fost considerat de Heckel (245) ca o stare alergică la pregnandiol. Acest autor găsește intradermoreacții pozitive la pregnandiol în 55—77% din cazurile cu sindrom intens de tensiune premenstruală și raportează rezultate bune prin desensibilizare specifică, în 82%. Shelley și colab. (494) raportează un caz în care sensibilizarea la progesteronul endogen la o femeie tînără se însoțea de o erupție extinsă pruriginoasă, vezico-buloasă, asemănătoare clinic dermatitei herpetiforme, iar histologic eritemului multiform, exacerbată premenstrual și de injecția de progesteron. Vindecarea nu s-a putut obține decît după ovariectomie bilaterală.

Foarte rar (4 din 250 de cazuri dintr-o serie de bolnavi) (252) se citează cazuri de alergie polisteroidiană. Într-unul din cazurile raportate era vorba de o sensibilizare la toți hormonii cu nucleu ciclopentanfenantren, testele cutanate fiind pozitive la toți acești hormoni și chiar la colesterol (252).

În ceea ce privește alergia la hormonii exogeni, aceasta este relativ frecventă și mai ușor de explicat, mai ales pentru moleculele proteice mari, cum sînt hormonii hipofizari.

În cazul hormonilor proteici contează foarte mult specificitatea de specie a determinanților antigenici. Aceasta este bine demonstrată pentru STH, care are o specificitate atît de accentuată încît numai somatotropul uman este activ la specia noastră. Dar și pentru ceilalți hormoni care sînt activi la alte specii (ACTH, insulină, vasopresină) există mici diferențe în secvențele de aminoacizi care pot explica sensibilizarea. Al doilea lucru important este dimensiunea moleculei, reacțiile alergice fiind mai rare la hormonii cu moleculă mică și mai frecvente la cei cu moleculă mare. În fine, cele mai multe dintre preparatele farmaceutice de hormoni proteici utilizați în clinică sînt extracte biologice de glande provenite de la diferite specii animale. De aceea se pune problema sensibilizării față de impuritățile de extracție și a specificității de specie a altor proteine din extractul biologic.

Practic nu există alergie la hormonii tiroidieni și la catecolamine, molecule mici, cu structură chimică foarte simplă. Rarele cazuri de alergie la pulberea de tiroidă se explică prin componența de proteine străine. Alergia la hormonii retrohipofizari, cu moleculă simplă, octopeptidică, este foarte rară în cazul hormonilor sintetici, dar este frecventă la extractele glandulare și mai ales la pulberea de retrohipofiză, larg utilizată în tratamentul diabetului insipid.

Reacții alergice foarte grave s-au semnalat la ACTH, hormon mult întrebuințat în clinica medicală, în special în bolile alergice. Charpin și colab. (38) arată că alergia la ACTH era foarte frecventă cu vechile preparate, mai puțin purificate. Dacă se iau în considerare toate manifestările, începînd cu un ușor prurit la locul injecției, frecvența ajunge în unele serii de bolnavi alergici la 38%. Frecvența obișnuită la preparate purificate este de 3,5—10%. Rareori fenomenele apar de la prima injecție. Sensibilizarea s-a observat la ACTH de toate sursele animale, și dacă nu au apărut după 12 injecții, în general nu se mai produc. Fenomenele merg de la prurit, urticarie, pînă la manifestări generale articulare și viscerale (greață, vărsături, diaree, crize abdominale dureroase, astm, edem pulmonar acut) similare cu cele din boala serului și pînă la șoc, cu cazuri mortale. Uneori reluarea tratamentului după un timp de întrerupere este posibilă, fără reapariția fenomenului alergic. Practic, nu trebuie făcut nici un tratament cu ACTH fără intradermoreacție prealabilă la substanța cu care urmează să fie făcut tratamentul. Testările se vor face cu diluții mari (1/10—1/100), deoarece la pre-

paratul concentrat apar reacţii pozitive chiar la oamenii normali. În caz de alergie la ACTH, intradermoreacţia este pozitivă la ACTH diluat, iar testul de degranulare a bazofilelor este pozitiv (98). Testările la solvenţii utilizaţi în preparatele de ACTH cu resorbţie lentă au fost negative (98). În ultimii ani, structura ACTH a fost determinată, hormonul fiind un polipeptid linear de 39 de aminoacizi. Polipeptidul care conţine primii 24 de aminoacizi din lanţul de 39 al corticotrofinei-β păstrează o activitate biologică importantă. Acest tetracosapeptid este utilizat în clinică sub forma comercială Synacthène. Cercetări efectuate asupra unor bolnavi alergici la ACTH, cu teste cutanate pozitive, au pus în evidenţă în serul lor anticorpi precipitanţi faţă de ACTH natural şi extractele hipofizare (487). Peptidul sintetic β-1-24 şi peptidul β-1-39 (ACTH sintetic complet) nu au dat însă reacţii de precipitare şi nici inhibiţia precipitării, de unde autorii deduc că anticorpii sînt faţă de alte proteine hipofizare. Totuşi, foarte puţini bolnavi rămîn alergici chiar la ACTH sintetic şi la tetracosapeptidul β-1-24. În unele cazuri, alergia la ACTH cu anticorpi circulanţi se poate însoţi de rezistenţă la efectul biologic al hormonului.

Cazurile de alergie la hormonul tireotrop (TSH) sînt relativ rare, din cauza aplicării restrînse a acestui hormon, rezervată aproape exclusiv testelor funcţionale într-un grup mic de boli. Totuşi, se citează reacţii alergice la TSH, chiar reacţii generale de oarecare intensitate (urticarie, tahicardie, hipotensiune) (496), cu teste intradermice pozitive. Anticorpi anti-STH în titruri mari au apărut în primele luni de tratament la unii copii cu nanism hipofizar trataţi cu STH uman, care au prezentat şi rezistenţă la efectul de creştere a hormonului. Fiind vorba de un hormon de aceeaşi specie, este vorba, probabil, fie de o susceptibilitate specială a acestor copii, fie de alergie la proteinele hipofizare.

Alergia la hormonii hipofizari gonadotropi, proteine cu greutate moleculară mare (FSH — 30 000 ; LH — 100 000), este frecventă mai ales pentru LH. Antigenicitatea acestor hormoni este atît de mare, încît, practic, după 2—3 luni de tratament apare rezistenţa la efectul lor terapeutic. Nu cunoaştem date asupra alergiei la hormonii gonadotropi umani, recent utilizaţi cu rezultate remarcabile în clinică.

Acelaşi lucru se poate spune despre parathormon, a cărui aplicare clinică a fost de la început limitată de apariţia rapidă de „antihormoni" urmată de rezistenţă la tratament.

Glucagonul, hormon polipeptidic cu greutate moleculară mică (3 600), dă rar alergie. În schimb, alergia la insulină (greutate moleculară 6 000, iar în forma polimerizată 12 000) este una din proble-

mele importante, datorită folosirii pe scară largă a tratamentului insulinic. Alergia la insulină a fost legată de apariţia rezistenţei la tratamentul insulinic, unii bolnavi devenind rezistenţi la dozele obişnuite şi necesitînd doze foarte mari, peste 200 U pe zi. S-a constatat însă că există anticorpi insulinici în serul celor mai mulţi diabetici trataţi cu insulină peste trei luni, indiferent de sensibilitatea lor la insulină. În timp însă ce serurile celor sensibili legau maximum 10 unităţi de insulină pe litru, cele de la indivizii rezistenţi legau cantităţi mari : 50—500 U/l (47). Anticorpii se dezvoltă mai des faţă de insulina extrasă din pancreasul de bou şi de oaie, faţă de cea de porc. Insulina umană este cel mai puţin legată de anticorpi. Complexele de antigen-anticorp formate au diferite stabilităţi, ele putînd fi disociate. Persistenţa a 0,01—0,02 U insulină liberă la litrul de ser este compatibilă cu o activitate insulinică normală, de aceea nu toţi bolnavii cu anticorpi antiinsulinici sînt rezistenţi la insulină (271). Insulina este un hormon cu timp biologic de înjumătăţire scurt : de 30 de minute ; insulina legată de anticorpi părăseşte mai lent patul vascular. În general, agregatele mari antigen-anticorp sînt rapid epurate de sistemul reticuloendotelial, dar complexele mici, formate dintr-o moleculă de anticorp cu două de antigen, cum sînt cele formate de insulină, sînt epurate lent, cu un timp biologic de înjumătăţire de 20 de zile. Disocierea complexelor face să se elibereze insulină, care poate fi utilizată de ţesuturi, ceea ce explică hipoglicemiile neaşteptate ale bolnavilor rezistenţi la insulină. În cazurile de rezistenţă la insulină cu niveluri crescute de anticorpi antiinsulinici şi cu necesitate foarte mare de insulină, corticoterapia scade nevoia de insulină, scăzînd sinteza anticorpilor.

Manifestările alergice la insulină sînt în scădere prin utilizarea unor forme din ce în ce mai purificate de hormon. Frecvenţa lor este de 3,2—13,8% în diferite statistici (559) şi chiar mai rară în statisticile mai noi. Fenomenele apar după cîteva injecţii şi merg de la reacţii minore, locale (prurit, urticarie locală la cca. 1% din bolnavi), pînă la fenomene generale (febră, artralgii, mialgii, cefalee) însoţite de fenomene cutanate (urticarie, prurit, edem Quincke, eritrodermie şi chiar purpură trombopenică) ; respiratorii, ca edem laringian sau al glotei, astm ; digestive : edem bucofaringian, greaţă, gastralgii, diaree ; circulatorii pînă la colaps, care este însă foarte rar. Numai în 0,2% din cauzuri fenomenele sînt suficient de severe ca să necesite întreruperea tratamentului. Diagnosticul este uşor şi este confirmat de testele cutanate pozitive (cu soluţii diluate 1/10—1/100) cu insulina care a dat accidentul. Testele au fost în general negative pentru substanţele care servesc de vehicul, inclusiv

protamina. Alergia este probabil la impuritățile de extracție, deoarece este foarte rară la insulina recristalizată.

Experimental, insulina induce formarea de anticorpi specifici și reacția de deviere a complementului. Acești anticorpi migrează într-o fracție intermediară, între β și γ-globuline. În contrast, anticorpii întîlniți în diabetul zaharat insulino-rezistent sînt γ-globuline termostabile, capabile de a neutraliza insulina la animalul sănătos. În cazul stabilirii diagnosticului în formele ușoare de alergie este suficientă schimbarea mărcii de insulină, eventual a sursei animale din care provine insulina. Asocierea cu antihistaminice și desensibilizarea specifică sînt utile în formele severe, ca și corticoterapia în caz de rezistență la insulină.

Alergia la hormonii steroizi exogeni (servind ca haptene) este de asemenea bine documentată, apărînd cel mai frecvent la estrogeni naturali sau sintetici și constînd din urticarie și prurit cutanat. Rareori se citează purpura trombopenică, dar aceasta apare numai la doze mari și este mai probabil toxică. Fenomene cutanate similare se pot observa la progesteron, testosteron și, în mod cu totul excepțional, la steroizii suprarenali.

SINDROMUL PREMENSTRUAL ȘI CLIMACTERIUL

SINDROMUL PREMENSTRUAL

Agravarea premenstruală a unor boli și coincidența altora cu perioada climacteriului la femei sînt motivele cele mai frecvente pentru care endocrinologul este solicitat într-o clinică medicală. Care este relația dintre aceste fenomene și ce este de așteptat de la tratamentul endocrin în situațiile respective ? Practic, aproape toate afecțiunile cronice pot fi exacerbate premenstrual și multe boli debutează aparent în această perioadă (212, 436). Printre aceste boli influențate de starea premenstruală se numără sindroamele dispeptice, începutul crizelor de ulcer, accentuarea unei tendințe obișnuite la constipație sau diaree, puseurile colibacilare enterohepatice sau enterorenale, colicile hepatice sau renale ; puseele de bronșită, hemoptiziile, astmul bronșic și toate tipurile de alergie (rinită alergică, alergie cutanată etc.) ; crizele de tahicardie paroxistică, hipertensiunea arterială, agravarea stării în cardiopatiile valvulare, fenomenele migrenoase, tulburările circulatorii venoase ; algiile reumatismale și încă o serie de afecțiuni, printre care porfiria și chiar crizele de epilepsie.

De obicei, această agravare apare la femei cu sindrom premenstrual mai mult sau mai puțin intens, dar aceasta nu este regula. Multe femei cu sindrom premenstrual nu remarcă nici o modificare a bolilor de fond legată de ciclul menstrual, iar altele prezintă agravarea ciclică fără a avea simptome deosebite premenstruale.

Corectitudinea denumirii de sindrom premenstrual a fost contestată pe drept cuvînt (315, 529), deoarece sindromul poate apărea la pubertate înainte de instalarea menstrelor, în perioade de amenoree în premenopauză, la femei histerectomizate etc. S-a propus termenul de sindrom ciclic, care este totuși prea vag, sau de sindrom ciclic ovarian, deși patogenia lui nu este probabil exclusiv ovariană.

Foarte numeroase femei — circa 83—95% — au mici simptome premenstruale. În 29—38% din cazuri (517, 529), gruparea și apariția constantă, ca și intensitatea simptomelor, provoacă o reală suferință și silesc femeia să consulte.

Sindromul apare în faza progesteronică a ciclurilor menstruale, de obicei numai cu cîteva zile înainte de începutul menstrei, alteori încă de la mijlocul ciclului și dispare o dată cu fluxul menstrual sau cu o zi înainte. Intensitatea cea mai mare a simptomelor se situează de obicei după a 21-a zi a ciclului, ceea ce corespunde celui de al doilea maxim foliculinic și scăderii bruște a estrogenilor. Printr-o analiză amănunțită a acestui sindrom (realizată prin prelucrarea răspunsurilor la un chestionar) (529) rezultă că printre cele mai frecvente acuze sînt tulburările în sfera afectivă, cu o tendință caracteristică la depresiune (69%), iritabilitate crescută (63%), insomnie, cefalee (32%). Tulburările psihice pot merge pînă la crize de plîns, manifestări nevrotice histeroide. Kramp (315) notează, că, din 435 de psihopatii la femei, 40% au fost spitalizate în premenstrum. Foarte frecvente sînt de asemenea senzația de umflare, de retenție de apă, cu balonare abdominală (52%), congestie mamară (40%) și pelvină, edeme palpebrale, senzația de greutate în mîini și picioare, cu sau fără edeme, creștere în greutate. Alte simptome mai des notate sînt variațiile ciclice ale apetitului, cu foame mare (19%) sau cu anorexie, greață, vărsături, constipație (27%), urmată de scaune moi sau diareice în momentul începutului menstrei. Erupția ciclică a unei acnee este supărătoare pentru 70% din femeile tinere. Pigmentația perioculară este remarcată de 40% din femeile care au răspuns la chestionar, 16% au amețeli, o parte notează modificări ale părului (gras sau uscat premenstrual), congestia venelor varicoase, artralgii și mialgii, frecvență mai mare a micțiunilor etc. Foarte frecvente sînt de asemenea palpitațiile și paresteziile. Puține femei consultă pentru stare subfebrilă pre-

menstruală, care este fiziologică. Din experiența autorilor, care corespunde întocmai experienței noastre, asocierea senzației de umflare cu simptomele psihice amintite sînt cele mai caracteristice simptome și în același timp cele mai supărătoare. Gruparea de simptome : congestie mamară, balonare abdominală, edeme, iritabilitate nervoasă, depresiune, astenie, dă femeilor respective o stare de tensiune foarte neplăcută, care, repetîndu-se la fiecare ciclu pe o durată de 5—10—14 zile, poate să devină greu tolerabilă. Micile semne premenstruale sînt fiziologice și nu necesită tratament. Forma de tensiune premenstruală, formă anormală a sindromului premenstrual, tulburînd echilibrul fizic, psihic și activitatea socială, necesită tratament.

Patogenia sindromului premenstrual este încă destul de obscură. Ciclul ovarian este rezultatul unei sinergii de secreții hormonale controlate și coordonate de centrii nervoși. Originea sindromului a fost căutată într-o tulburare a relațiilor normale dintre aceste elemente. Integrarea complexă a funcției gonadelor la care participă, suprapus sistemului hipotalamo-hipofizar, creierul „visceral“ cu sistemul limbic și habenuloepifizar, face foarte probabilă o participare nervoasă. Sutherland și Stewart (529) sugerează că originea sindromului ar fi în hipofiză și conexiunile sale hipotalamice, tulburarea reflectîndu-se asupra glandelor endocrine — printre care ovarul — și prin ele asupra tuturor țesuturilor.

Numeroși autori care s-au ocupat de sindromul premenstrual îl consideră ca o expresie a hiperestrogeniei, absolută sau relativă (prin insuficiență luteică) (45, 382). Totuși, dozările hormonale și biopsiile de mucoasă uterină nu confirmă în toate cazurile hiperestrogenia. Din experiența noastră, hiperfoliculinismul relativ, este frecvent în sindromul premenstrual, dar se întîlnesc și aspecte hipohormonale și foarte des de impregnare hormonală aparent corectă. Într-un număr de cazuri este vorba de femei cu discretă impregnare androgenă. Pentru a explica lipsa concordanței simptomatologiei clinice cu dozările de estrogeni, s-a presupus o sensibilitate a anumitor zone receptoare la concentrații normale de estrogeni sau o creștere a estrogenilor circulanți printr-o alterare a funcției hepatice, care ar putea interveni prin inactivare insuficientă sau excreție biliară scăzută a hormonilor. Sindromul premenstrual a fost considerat de unii autori ca un fenomen alergic de hipersensibilitate la estrogeni, la progesteron sau eventual la hormonii gonadotropi (245, 603). După Zondek, intradermoreacțiile la estrogeni ar fi pozitive la 70% din femeile cu sindrom premenstrual și mici manifestări alergice. Fenomenele de alergie s-ar realiza, pe de o parte, prin

sensibilizarea la hormoni, iar pe de altă parte prin creşterea histaminemiei pe care o produc estrogenii (251).

În cazurile în care domină retenţia hidrică s-a constatat creşterea volumului plasmatic şi a apei totale a organismului, care poate da creşteri în greutate de 2—4 kg. Ca şi alţi hormoni steroizi, estrogenii în doză mare produc retenţie hidrosalină secundară resorbţiei crescute de apă şi sare în rinichi şi stimulării sintezei de acid hialuronic, care creşte capacitatea de legare a apei în ţesutul conjunctiv. Inconstant s-au semnalat creşteri ale hormonului antidiuretic în perioada premenstruală şi recent se vorbeşte de un hiperaldosteronism premenstrual (223). În insuficienţa luteică, predominanţa aldosteronului în lipsa antagonistului său fiziologic, care este progesteronul, ar putea contribui la această retenţie anormală (330). Edemele au mai fost atribuite şi creşterii permeabilităţii capilare prin histamina crescută sau prin mărirea sensibilităţii capilarelor la substanţe vasoactive. Creşterea fragilităţii capilare cu apariţia de echimoze din preajma menstruaţiei se explică prin scăderea bruscă a estrogenilor în zilele care o preced (103). Independent de hiperestrogenie, Benfatto şi Marotta găsesc în sindromul premenstrual o scădere a rezistenţei capilare, cu creşterea permeabilităţii, dar cu probe de coagulare normale, pe care le consideră ca rezultatul eliberării de histamină sau alte substanţe similare, puse periodic în circulaţie în această fază a ciclului menstrual. Aceste substanţe ar determina o stare alergică a pereţilor capilari, cu vasodilataţie iniţială şi vasospasm arteriolar ulterior, care ar explica algiile, cefaleea, edemele etc. S-a încercat chiar izolarea unei asemenea substanţe numite menotoxina lui Smith — proteină rezultînd din catabolismul mucoasei uterine în momentul scăderii hormonilor şi similară necrozinei lui Menkin — dar aceste cercetări nu au fost confirmate.

După cum se vede, patogenia acestei tulburări, exagerare a unei stări fiziologice, este insuficient explicată. Unele din simptome sînt probabil efectul estrogenilor, prin exces absolut sau relativ, sau al denivelării bruşte premenstruale a concentraţiilor hormonale. În această categorie intră congestia mamară şi pelvină, retenţia hidrosalină, balonarea abdominală (realizată prin edem al peretelui intestinal). Tot prin efectele estrogenilor se explică probabil tulburarea psihică, fie prin edem, fie în sensul psihosindromului Bleuler. Un argument în acest sens este corelaţia bilanţului hormonal premenstrual cu modificările electroencefalografice reproduse experimental prin administrare de estrogeni. Aceasta sugerează că hormonii pot modifica excitabilitatea cerebrală (în special rinencefalică), ceea ce duce la o integrare particulară a stimulilor veniţi din mediul extern şi la răspunsuri deosebite. Accentuarea simptomelor în

momentul scăderii bruște a concentrațiilor hormonale pune problema unor efecte care se datoresc denivelării hormonale fără a fi legate de efectele directe ale hormonului sau metaboliților lui sau de sistemele de reglare ale structurii care produce hormonul respectiv. În această categorie intră creșterea fragilității capilare prin scăderea estrogenilor, predominanța efectului aldosteronului prin scăderea progesteronului etc.

Denivelarea hormonală, scăzînd brusc frînarea hipotalamo-hipofizară realizată de estrogeni, poate induce o reacție extinsă și la alte sisteme hormonale, în sensul fenomenului de depășire *(overlapp)* descris de Linquette și Lefébre. Fenomenul se observă în unele cazuri, ca hipersecreția de MSH, care însoțesc creșterea ACTH în insuficiența suprarenală, sau de mamotrop, care însoțește hipersecreția de FSH în insuficiența gonadică din sindromul Klinefelter. Astfel ar putea crește aldosteronul și hormonul antidiuretic.

Toate agravările bolilor de care am amintit se explică prin caracteristicile perioadei premenstruale. Excitabilitatea nervoasă crescută, modificarea tonusului nervos vegetativ (predominanța de parasimpatic), creșterea histaminemiei, eventual o componentă de alergie hormonală intervin în agravarea stărilor alergice. În astmul premenstrual intervine probabil, în special, modificarea tonusului vegetativ, cu creșterea acetilcolinei tisulare sub influența estrogenilor (251) și componenta de nevroză respiratorie obișnuită la hiperfoliculinice (jenă respiratorie, necesitatea de a ofta pentru a respira suficient de profund). Edemele cu modificări ale metabolismului hidrosalin și efectele estrogenilor asupra mucopolizaharidelor intră probabil în patogenia algiilor difuze și în exacerbarea unor sindroame reumatice. Modificarea permeabilității capilare și a tonusului fibrelor netede (prin edem), ca și a tonusului vegetativ, intervin în declanșarea premenstruală a colicilor viscerale, a puseurilor colibacilare etc. Vasospasmul arteriolar explică agravarea premenstruală a migrenei. Localizarea dominantă a tulburărilor depinde de predispoziția individuală și de terenul favorabil pe care-l constituie afecțiunea de fond. Desigur, toate acestea sînt efecte nespecifice și nu putem aștepta de la tratamentul sindromului de tensiune premenstruală decît o revenire la starea inițială, nu o influență netă a afecțiunii de fond.

Tratamentul trebuie orientat în funcție de cazul individual și de indicațiile care se pot obține asupra patogeniei sindromului. În caz de hiperfoliculinism absolut demonstrat este necesară investigația pentru a determina cauza. Cauzele sindromului hiperfoliculinic pot fi organolezionale (382), ovariene (folicul persistent, ovar chistic etc.), diencefalice (tumorală, inflamatorie), suprarenale (tu-

mori, carcinoame, hiperplazii). Sindromul poate fi funcţional (prin dereglarea sistemelor de control, prin avorturi repetate, insuficienţă luteică, nevroze conflictuale sau sexuale) sau metabolic. Metabolismul hormonilor poate fi tulburat în hepatita cronică, ciroză, carenţe vitaminice. Hiperfoliculinismul poate fi iatrogen la femei care fac tratamente pe care le ignorează. Există probabil şi un sindrom hiperfoliculinic tisular prin tulburarea de receptivitate faţă de hormon.

În toate cazurile în care cauza ovariană este demonstrată, ea va fi tratată în primul rînd. Dintre aceste cauze, inflamaţiile cronice ovariene sînt cele mai frecvente şi probabil, în al doilea rînd întreruperile repetate de sarcină. În caz că este vorba de hiperfoliculinism absolut funcţional, indicaţia majoră terapeutică sînt androgenii în administrare intramusculară sau perorală, începînd din prima jumătate a ciclului şi combinaţi cu progesteron în a doua jumătate a ciclului (Lutestan). Nu se va depăşi doza de 50—100 mg testosteron pe ciclu, dozele mai mari fiind virilizante. Rezultate bune se obţin mai ales în cazurile asociate cu denutriţie, cu steroizi anabolizanţi mai slab virilizanţi şi cu efecte bune asupra stării generale. Dintre aceştia se poate utiliza Madiol — 25 mg perlingual zilnic sau la 2 zile ; Steranabol — 2 ml la 2 zile intramuscular între a 5-a şi a 25-a zi a ciclului.

Un efect bun sedativ şi uşor antiestrogen se obţine cu extracte epifizare (Epifizan) 2 fiole la 2 zile intramuscular în aceeaşi perioadă.

În caz de hiperfoliculinism relativ demonstrat, progesteronul corectează spectaculos tulburarea (30—100 mg progesteron în injecţii intramusculare în a doua jumătate a ciclului sau progestative de sinteză în administrare perorală).

Dintre derivaţii sintetici ai progesteronului se pot utiliza :

1. derivaţi de progesteron : retroprogesteron, stereoizomer al hormonului natural (Duphaston) ;

2. derivaţi de 17 α-hidroxiprogesteron : a) esteri cu acţiune întîrziată (caproat sau heptilat) activi numai în formă injectabilă ; b)derivaţi metilaţi sau halogenaţi, activi peroral (6 α-metilprogesteron-17 α-acetat-Farlutal 10—20 mg pe zi ; 5-dehidro-6-cloro-17 α-acetoxiprogesteron Chlormadilon) ;

3. derivaţi de testosteron cu acţiune progestativă, activi peroral : 17 α-etiniltestosteron (= Etisteron, Pregneninolon). Proluton C, Lutogyl, Lutocyclin, Pregnoral etc. Cu aceste preparate, dozele trebuie să fie de 2—3 ori mai mari decît cele de progesteron ;

4. norderivaţi (nucleu estran) puternici progestativi pe cale orală. Dintre aceştia, cei mai utilizaţi sînt 17-α-etinil-19-nortestosteron (norethisteron) sau 17 α-etinil, 17-β-hidroxi-△ 5 (10)-estren-

-3-on (norethinodrel) Norluten sau Primolut ; 17 α-metil 17 β-hidroxidelta$_4$ estren-3-on Orgasteron.

Dozele mari de progesteron (peste 200 mg pe ciclu) ar preveni crizele migrenoase premenstruale și ar constitui un tratament foarte bun al acroparesteziilor în această perioadă.

Pornind de la observația că în ciclurile anovulatorii sindromul premenstrual este mai slab, în ultimii ani se utilizează cu foarte bune rezultate progestativele de sinteză (norderivați) asociate cu doze mici de estrogeni, utilizate și ca inhibitori ai ovulației. Asemenea preaprate sînt : Anovlar, Lyndiol, Enovid, Noracycline etc. Administrate zilnic, între a 5-a și a 25-a zi a ciclului, împiedică ovulația în 100% din cazuri, iar la cîteva zile de la întrerupere se produce o sîngerare uterină. Acțiunea lor este complexă : inhibă secreția de hormoni gonadotropi, produc proliferarea rapidă de tip secretor urmată de regresiune glandulară a endometrului și modifică secreția de mucus cervical. Uneori dau fenomene de intoleranță digestivă și simptome asemănătoare cu sarcina (creează, de fapt, o stare de pseudogestație). În timpul administrării lor, sindromul premenstrual și dismenoreea dispar. Efectele nu sînt durabile, la întreruperea tratamentului simptomele reapar. Inconvenientele tratamentului constau în tulburări ale funcțiilor hepatice, scăderea toleranței la glucoză, tendința la hiperlipemie și la creșterea coagulabilității.

Tratamentul antiestrogenic ne-a dat rezultate bune în agravarea premenstruală în special a astmului bronșic. În cazuri grave poate fi utilă chiar suprimarea menstrelor pentru un timp, prin administrarea continuă de progestative inhibitoare ale ovulației.

În cazurile în care este vorba de insuficiență estrogenică (mai rare, din experiența noastră), tratamentele cu estrogeni (pentru care este bine să se adreseze specialistului) dau rezultate bune.

De asemenea se semnalează ameliorări cu desensibilizare specifică și nespecifică în cazurile complicate cu alergie hormonală. Diureticele thiazidice (Nefrix 25 mg la 2—3 zile) ameliorează apreciabil multe din fenomenele cele mai supărătoare, ca edemele, cefaleea, balonarea. Se vor administra diuretice în perioada în care retenția hidrică este maximă.

Vitaminoterapia este de asemenea utilă. Dozele mari de vitamină A (300 000 U la 3—4 zile intramuscular) au efect antiestrogenic ; vitamina C și probabil vitamina E favorizează luteinizarea ; vitaminele din complexul B sînt necesare pentru metabolizarea hepatică a estrogenilor. Drenajul biliar — favorizînd contracția veziculelor atone (atonia este favorizată de estrogeni) și excreția biliară a estrogenilor — este util la femeile cu sidrom hepato-ovarian.

Unii cercetători raportează rezultate favorabile cu substanțe capilaroprotectoare, ca bioflavonoizii (Rutosid 0,2 g pe comprimat, 3—6 comprimate pe zi) eventual asociați cu vitamina C (Tarosin 3—6 comprimate pe zi) sau cu substanțe sintetice cu efect similar (45).

Esențial este tratamentul stării psihice, care este numai parțial influențată de tratamentul hormonal și diuretic. Acesta va consta, în primul rînd, din psihoterapie, explicația sindromului ca un fenomen fiziologic, în fond lipsit de orice gravitate, deși supărător. Se va recurge la nevoie la medicamente anxiolitice, psihotonice (Meprobamat, Napoton), sedative și hipnotice, dacă insomnia este rebelă (Pasinal, Bromoval, Extraveral, Ciclobarbital) și numai în cazurile severe la neuroleptice (Chlordelazin) sau antidepresive (Antideprin, Niamid etc.). În cazurile ușoare, tratamentul cu Progesteron, diuretice, Napoton și puțină psihoterapie sînt suficiente. În cazurile severe, în care boala de fond este serioasă (astm, hipertensiune arterială etc.), trebuie utilizate toate mijloacele care pot aduce o ușurare reală a suferinței, combinînd posibilitățile terapeutice de care dispunem.

CLIMACTERIUL

Climacteriul. cu cortegiul său de simptome care agravează afecțiuni preexistente, cu tulburările metabolice coincidente și cu debutul unor afecțiuni care-l însoțesc, constituie a doua problemă frecvent întîlnită în clinica medicală.

Climacteriul cuprinde o perioadă de cîțiva ani, variabilă de la caz la caz (8—12 ani), care se întinde de la apariția tulburărilor ovulației, care marchează sfîrșitul perioadei de reproducere și scăderea funcției endocrine a ovarului, pînă la dispariția tulburărilor neuroendocrine. Cam la mijlocul acestei perioade se situează menopauza, care este, în accepția pură a cuvîntului, încetarea fiziologică a menstruației. În premenopauză nu se mai ajunge totdeauna la maturarea completă a foliculului și la ovulație, iar luteinizarea nu se mai produce în foliculul care nu s-a rupt. Secreția de estrogeni este mai slabă, ceea ce stimulează secreția de hormon gonadotrop hipofizar, fenomen la care, într-o primă perioadă, ovarul mai poate răspunde cu începutul maturării unuia sau mai multor foliculi, care asigură o concentrație uneori mare de estrogeni, alteori moderată, dar persistentă. Această secreție de estrogeni nefiind antagonizată de progesteron, poate duce la apariția fenomenelor de hiperfoliculinism : congestie mamară și pelvină prelungită, insomnie, iri-

tabilitate, labilitate emoţională, nevroză respiratorie şi cardiacă etc. În această perioadă, ciclurile sînt neregulate, de multe ori prelungite, iar sîngerările sînt inegale, din ce în ce mai reduse sau, dimpotrivă, foarte abundente, profuze chiar, prin descuamarea unei mucoase hiperplazice stimulată îndelung de estrogeni. După menopauză, secreţia în scădere a estrogenilor eliberează hipofiza de inhibiţia periodică fiziologică, ceea ce are ca efect creşterea secreţiei de hormoni gonadotropi hipofizari, în special a gonadotropului de stimulare foliculară (FSH). (Fig. 1). Această hipertonie a funcţiei gonadotrope este mult mai intensă şi mai persistentă la femeie, estrogenii fiind inhibitori mai puternici şi scăderea lor mai bruscă decît a androgenilor, inhibitori mai slabi hipofizari şi a căror scădere este foarte lentă. De aceea, fenomenele subiective sînt mai intense la femeie decît la bărbat, la care andropauza trece deseori aproape neobservată. La femeie, excreţia de gonadotropi atinge valori mari (50—100 U în 24 de ore) şi poate dura foarte mulţi ani. Secreţia de estrogeni după menopauză este minimă (sub 10 µg în 24 de ore) şi provine în parte din suprarenală, ovarul suferind o involuţie treptată.

Vîrsta normală a menopauzei este în jurul a 50 de ani, în general între 45 şi 50 de ani. Sub 40 de ani se vorbeşte de climacteriu precoce, peste 55 de ani de climacteriu tardiv. Vîrsta menopauzei poate reprezenta un caracter familial, dar interferenţa altor factori o poate modifica. Climacteriul precoce poate fi rezultatul unor infecţii cronice anexiale, al întreruperilor repetate de sarcină, al unor boli cronice consumptive (frecvent în lupusul eritematos, în boala Hodgkin etc.) sau al unor măsuri terapeutice necesitate de diferite boli (ovariectomie, radioterapie, citostatice). În climacteriul tardiv, în afară de predispoziţia familială, un rol sigur îl are fibromiomatoza uterină. După anchete efectuate, circa 15% din femei nu au nici un fel de simptom subiectiv în perioada menopauzei, 15% au simptome suficient de severe ca să le facă să consulte pentru acest motiv, iar restul au numai valuri de căldură. Aproape 90% îşi pot continua ocupaţia obişnuită în tot acest timp. Impresia generală este că în ultimii 10—15 ani mult mai multe femei consultă pentru tulburări de climacteriu, nu pentru că simptomele ar fi mai supărătoare, ci pentru că aceste tulburări le deranjează activitatea socială.

Simptomele imputabile sigur lipsei de estrogeni sînt amenoreea şi instabilitatea vasomotorie, manifestată prin valuri de căldură. Acestea nu sînt urmarea directă a carenţei de estrogeni (deşi cedează prompt la administrarea de estrogeni), ci probabil a dezechilibrului hipotalamic, cu instabilitate vegetativă, atribuită de Albright secre-

ţiei de gonadotropi cu care efectiv corelează. Celelalte simptome — palpitaţie, iritabilitate, parestezii, cenestopatii, insomnie, oboseală,

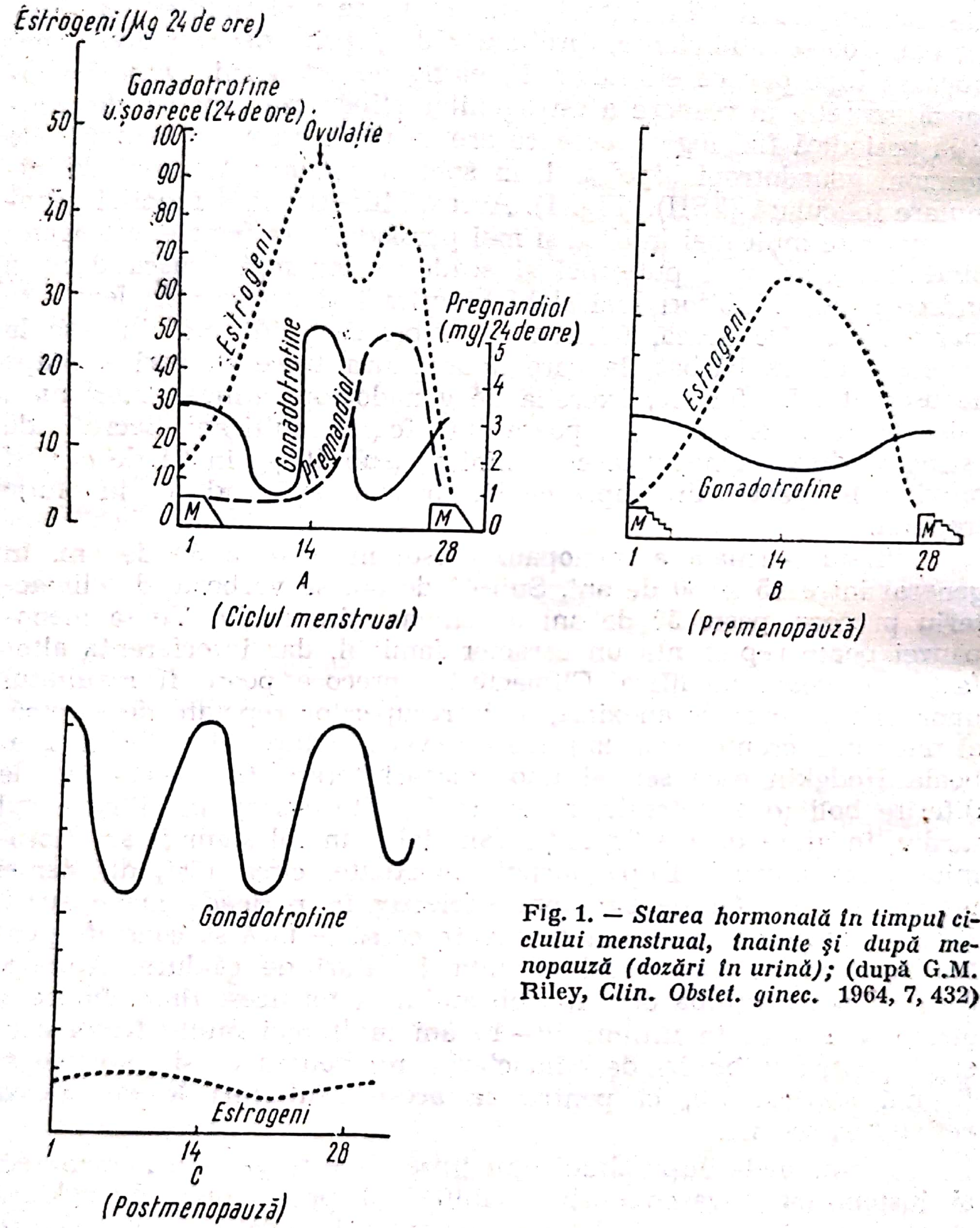


Fig. 1. — *Starea hormonală în timpul ciclului menstrual, înainte şi după menopauză (dozări în urină)*; (după G.M. Riley, *Clin. Obstet. ginec.* 1964, 7, 432)

instabilitate emoţională, anxietate, depresiune — sînt manifestări nevrotice care sînt legate în mare parte de condiţiile de mediu şi de

reacţia psihică a femeii faţă de fenomenul fiziologic al menopauzei. Această perioadă coincide deseori cu dezagregarea familiei. Copiii mari nu mai au nevoie de protecţie, părăsesc căminul părintesc şi deseori îşi neglijează părinţii, ceea ce creează, mai ales femeilor fără profesiune, un sentiment de inutilitate şi frustare. Intervin deseori neînţelegeri conjugale, bărbaţii fiind de obicei la apogeul carierei, foarte ocupaţi şi creînd femeii sentimentul de nesiguranţă. Intervine teama de pierderea afecţiunii în familie, uneori sentimentul de nerealizare personală sau în ceea ce priveşte familia, la un moment crucial al vieţii. Pentru femeile care lucrează, micile simptome ca valurile de căldură, observate şi comentate în mod nedelicat de anturaj, devin adevărate drame. Necunoaşterea şi interpretarea greşită a unui fenomen fiziologic, cum şi fixarea pe aspectul sexual al vieţii, creează complexe de inferioritate, sentimentul că urmează o perioadă de declin. Apar preocupări de boală şi teama de moarte, ceea ce creează anxietate şi depresiune. Sindroamele cele mai grave apar la femei care au mai avut şi înainte fenomene nevrotice şi mult mai rar la persoane cu un bun echilibru afectiv anterior. Rareori apare postmenopauză, un adevărat sindrom depresiv anxios, care necesită tratament psihiatric, deoarece poate duce la sinucidere. Mai des, acest sindrom apare tardiv, fiind legat de fenomenul de involuţie a sistemului nervos şi numai indirect de menopauză.

Din punct de vedere obiectiv, o serie de modificări organice ţin incontestabil de carenţa de estrogeni. Dintre acestea fac parte modificările atrofice ale tractului genital, pielii, vezicii urinare şi uretrei, osteoporoza şi precipitarea aterosclerozei. Alte tulburări sînt numai coincidenţe, fenomene de vîrstă sau consecinţele dezechilibrului vegetativ caracteristic climacteriului.

Echilibrul endocrin suferă tulburări în perioada aceasta. Hipofiza creşte de volum. Nu este demonstrată o tulburare constantă a echilibrului hormonilor tropi hipofizari, cu excepţia creşterii gonadotropilor. Accentuarea trăsăturilor şi o oarecare îngroşare a extremităţilor au fost atribuite unei creşteri a secreţiei de STH.

Funcţia tiroidei nu este în mod normal interesată, scăderea de vîrstă a funcţiei acestei glande fiind mai tardivă. Creşterea de volum a unei guşi (ca şi la pubertate ori sarcină) se întîlneşte frecvent. Fenomenul se poate atribui unei hipersecreţii de tireotrop concomitentă cu hipersecreţia de gonadotrop. Guşa se poate hipertiroidiza, climacteriul fiind una din perioadele de maximă incidenţă a hipertiroidiei. Dezvoltarea guşii poate semnifica o fază evolutivă a unei tiroidite cronice autoimune. Perioada postmenopauză este de asemenea cea în care apare clinic mixedemul (în general, fază finală a unei vechi tiroidite cronice).

Funcţia suprarenală suferă de asemenea modificări. Secreţia de 17-OHCS se menţine pînă la vîrste înaintate, dar secreţia de 17-CS scade. Acest bilanţ nefavorabil anabolismului proteic (androgenii şi estrogenii anabolizanţi scad, în timp ce 17-OHCS catabolizanţi proteici nu se modifică) ar contribui la apariţia osteoporozei de climacteriu. Virilizarea femeilor la climacteriu (dezvoltarea mai ales a pilozităţii faciale), care pare paradoxală, este explicabilă prin lipsa antagoniştilor estrogenici. De altfel, nu se observă decît la femeile cu o pilozitate constituţională mai dezvoltată. Boala Cushing, cu hiperplazie suprarenală bilaterală, apare frecvent în jurul vîrstei de 50 de ani şi este posibil ca zdruncinarea echilibrului hipotalamo-hipofizar să aibă un rol în această boală. Apariţia diabetului la această vîrstă este probabil expresia evidenţierii unei tulburări biochimice latente, vechi, de obicei determinată genetic.

Recent se încriminează o creştere a funcţiei paratiroidelor ca reacţie la scăderea absorbţiei de calciu, în patogenia osteoporozei. Apariţia artrozelor ţine probabil de uzura şi hipoanabolismul de vîrstă. Debutul poliartritei reumatoide în preajma menopauzei este o coincidenţă posibilă.

Modificările lipidelor sanguine — evoluţia rapidă a aterosclerozei post-climacteriu, precocitatea şi severitatea ei la femeile cu climacteriu precoce — sînt realităţi indiscutabile. Nu acelaşi lucru se poate spune despre aşa-zisa obezitate de climacteriu, în care scăderea secreţiei de estrogeni nu are probabil nici un rol. Obezitatea apare de obicei la persoane cu mic plus ponderal anterior şi respectă distribuţia tipului constituţional respectiv, fără nimic particular. Creşterea în greutate la climacteriu este rezultatul scăderii de vîrstă a metabolismului, a diminuării exerciţiului fizic, a unei atitudini psihice greşite, cu slăbirea autocontrolului la femei care-şi pierd cochetăria, considerînd că acest lucru nu mai are importanţă.

Poate cele mai numeroase tulburări ale femeilor după menopauză sînt în sfera aparatului cardiovascular şi osteoarticular. Tulburările circulatoare, de un mare polimorfism, sînt uneori legate direct, alteori numai indirect de menopauză. Cea mai banală tulburare vasculară sînt valurile de căldură, tulburarea vasomotorie caracteristică menopauzei. Cînd sînt frecvente şi intense, se însoţesc de palpitaţii, senzaţie de sufocare, de nevoie de aer, de opresiune precordială, de nelinişte. Hipersudoraţia cu o senzaţie de oboseală, de frig, uneori de greaţă termină valul de căldură, care durează 30 de secunde — 3 minute. Obiectiv, se observă roşeaţă a feţei şi a gîtului, agitaţie motorie, tahipnee, respiraţie adîncă, transpiraţie, tahicardie, variaţii tensionale, urmate de paloare. Uneori apar cu

cîţiva ani înainte de menopauză, totdeauna în perioada hipohormonală a preclimacteriului, şi durează alţi cîţiva ani după menopauză. Rareori persistă pînă la vîrste înaintate de 65—70 de ani. Diagnosticul este foarte uşor, dar nu trebuie uitat că schimbarea preferinţelor termice cu intoleranţă la căldură, obişnuită la climacteriu, este unul din simptomele hipertiroidiei ; de asemenea, nu trebuie uitat că valul de căldură cu roşeaţa intensă a feţei poate fi semnul unei descărcări de serotonină dintr-o tumoare carcinoidă. Simptome asemănătoare pot apărea în criza hipoglicemică sau în *dumping-sindrom*, în tahicardia paroxistică etc. De aceea, interogatoriul şi examenul nu trebuie să fie sumare. Valul de căldură şi starea de anxietate care îl însoţeşte declanşează foarte des crize reale de angină de piept, variaţii mari tensionale, care pot simula hipertensiunea paroxistică şi care nu mai răspund la tratamentul adecvat. Fără a influenţa direct etiologia acestor tulburări, echilibrarea psihică şi vegetativă prin tratamentul menopauzei permite rărirea crizelor şi stabilizarea tensiunii arteriale cu tratamentele obişnuite.

Multe bolnave se plîng în perioada climacteriului de acrocianoză, care este slab influenţată de tratamentul cu hormoni. Tulburări circulatorii severe, ca boala Raynaud, pot începe la climacteriu, dar cauza, necunoscută, nu are comun cu tulburarea endocrină decît poate un dezechilibru diencefalic vegetativ şi tratamentul hormonal este de obicei ineficient. Merită încercat pentru rarele cazuri în care a dat ameliorări.

Ateroscleroza, în special coronariană şi cerebrală (endarterita obliterantă este mult mai rară la femei), apare şi evoluează mai mult sau mai puţin rapid postclimacteriu, odată cu dislipemia şi deseori cu hipertensiunea arterială. Infarctul miocardic, foarte rar la femei sub 50 de ani, creşte brusc ca incidenţă, ajungînd peste 60 de ani să egaleze pe cel observat la sexul masculin. De aceea, tratamentul cu hormoni sexuali este obligatoriu la femeile cu climacteriu precoce, la care ateroscleroza apare mai devreme, sau cu afecţiuni care predispun la ateroscleroză. În privinţa hipertensiunii din climacteriu este vorba de hipertensiuni esenţiale la femei din familii de hipertensivi, în etiopatogenia cărora are un rol instabilitatea emoţională şi eventual obezitatea, care sînt comune postmenopauzei. Uneori tensiunea arterială este atît de labilă şi variaţiile tensionale sînt însoţite de o coloratură vegetativă şi subiectivă atît de importantă, încît pot sugera prezenţa unui feocromocitom.

Tratamentul climacteriului la bolnavele cu hipertensiune arterială potenţează efectele tratamentelor hipotensoare, permite stabilizarea hipertensiunii la valori constante şi întîrzie dezvoltarea aterosclerozei.

Tulburările de frecvență și ritm cardiac fac parte de asemenea din patologia legată de climacteriu. Tahicardia sinuzală, tahicardia paroxistică și extrasistolele apar la femei care au mai suferit de tulburări similare pe fondul de labilitate vegetativă și anxietate. Tulburările de ritm, ca fibrilația atrială, nu apar decît în caz de leziune cardiacă anterioară. Bolnavele descriu cu lux de amănunte diferite senzații dezagreabile legate de inimă, pînă la fixarea pe ideea că au o afecțiune cardiacă. Exagerările, dramatizarea, aspectele histeroide nu trebuie să inducă în eroare, dar nici nu trebuie să-l îndemne pe medic să bagatelizeze suferința, care poate ascunde o boală reală. Hipertiroidia, existența unei boli cardiace organice evidențiată tardiv, eventuala carență de potasiu, consecință a abuzului de diuretice ca tratament al hipertensiunii sau sindroamelor edematoase pot fi cauza tulburării. De aceea, examenul atent clinic și, la nevoie, cel electrocardiografic și biologic, se impun. În caz de tulburare funcțională, tratamentul menopauzei va fi foarte prompt în suprimarea părții neurovegetative a tulburărilor.

Tot la climacteriu, decompensarea varicelor, de obicei apărute la sarcină, are poate o legătură cu efectul protector al estrogenilor asupra vaselor. Ele necesită tratament specific, iar asocierea hormonilor sexuali în preparatele venotrope este probabil utilă.

Tratamentul. În climacteriul obișnuit, cu tulburări moderate, cel mai important lucru este cîștigarea încrederii și psihoterapia. Femeia trebuie ascultată cu răbdare și înțelegere. Trebuie avut în vedere că tendința la stări depresiv-anxioase este foarte mare și că reacțiile sînt inadecvate, putînd fi excesive pentru o contrarietate minimă. Examenul clinic trebuie să fie atent și complet, pentru a diagnostica vreo tulburare organică asociată. În caz că există o boală de fond, trebuie evaluată partea care revine climacteriului din simptomatologia bolnavei. De asemenea, trebuie bine apreciat beneficiul care s-ar realiza din tratamentul hormonal și eventualele sale contraindicații. În caz că examenul este negativ, trebuie explicat calm că menopauza nu este o boală, că este o stare fiziologică trecătoare, că tulburările sînt tranzitorii și reversibile și că oricît de neplăcută ar fi această perioadă, ea nu comportă în sine nici o gravitate. În multe cazuri necomplicate, fără afecțiuni organice, cu simptomatologie minoră, un tratament anodin igieno-dietetic și sedativ împreună cu înțelegerea și încurajarea sînt suficiente ca măsuri terapeutice.

Regimul alimentar va fi echilibrat, cu rație suficientă de proteine și vitamine, hipoglucidic și hipolipidic la cele cu tendință la obezitate. Este indicat puțin exercițiu fizic, gimnastică medicală ușoară, exerciții de respirație, plimbări în aer liber. Este nevoie

de odihnă suficientă și nu trebuie ezitat în fața utilizării sedativelor și hipnoticelor, cu toată aprehensiunea pe care o au unele femei din teama de obișnuință. Se poate încerca toată gama începînd cu cele ușoare (Pasinal, Bromoval) și terminînd cu Ciclobarbitalul. Tot atît de importantă este medicația liniștitoare și psihotonică ; uneori liniștitoarele de tipul Meprobamatului dau un somn suficient de bun. Rezultate excelente se obțin cu Napoton, care prin acțiunea anxiolitică face să scadă tensiunea emoțională. În cazurile de depresiune ușoară asociată cu obezitate, fără anxietate mare, derivații amfetaminei (Anapetol), anorexigeni și stimulenți psihici, pot fi utili. În cazurile de depresiune severă se va apela la tratamentul psihiatric.

În caz de tulburări vegetative în sfera cardiacă (tahicardie, extrasistole), reserpina, extractul de valeriană și fenobarbitalul sînt indicate. Medicația sedativă a sistemului vegetativ asocierea de extract de beladonă și, tartrat de ergotamină („Bergonal" sau „Belergal") dă rezultate dintre cele mai bune.

Problema tratamentului hormonal al menopauzei este una dintre cele mai dezbătute. Mulți dintre autorii europeni sînt de părere că nu trebuie tratată hormonal decît menopauza complicată cu tulburări severe. În așa-zisa menopauză normală nu ar fi necesare decît sedativele și psihoterapia. În menopauza cu tulburări mari, acești autori preferă, în general, amestecurile de estrogeni și androgeni. Aceste amestecuri, au efecte foarte prompte asupra tulburărilor vegetative. Ele inhibă hipersecreția de hormoni gonadotropi și reechilibrează rapid sistemul vegetativ. Combinația lor sumează efectele inhibitorii centrale (androgenii fiind inhibitori mai slabi și estrogenii mai puternici) utilizîndu-se doze mai mici din fiecare. Pe de altă parte, efectele periferice nedorite sînt mai mici, acțiunile lor asupra receptorilor fiind antagoniste. Androgenii au și un bun efect anabolizant, cresc tonusul psihic și libidoul și dau o stare de bine general.

Dimpotrivă, autorii anglosaxoni cred că trebuie tratată orice femeie la climacteriu și preferă net tratamentul cu estrogeni. Argumentele sînt că prelungirea atît de mare a vieții după vîrsta menopauzei, în ultimii 50 de ani, necesită tratamentul acestei stări, pentru a întîrzia fenomenele de involuție și a permite o bună stare de sănătate cît mai îndelungată. Modificările atrofice ale tractului genital, atrofia și tulburările cutanate, ateroscleroza și osteoporoza pot fi eventual prevenite și în orice caz evoluția lor întîrziată. Estrogenii asigură o stare de echilibru psihic și ameliorează funcțiile intelectuale (memorie, rezistență psihică).

Teama de estrogeni provine din cunoașterea faptului că există neoplasme endocrino-dependente (mamar, uterin) și că, experimen-

tal, estrogenii în doze foarte mari induc modificări endometriale similare carcinomului endometrial și formarea de hepatoame. La om nu este demonstrată o acțiune cancerigenă a estrogenilor. S-a semnalat coexistența frecventă a carcinomului endometrial cu hiperplazia endometrială, care ar fi rezultatul unei hiperestrogenii, dar dovezile sînt insuficiente. Unele statistici indicau că 15% din tumorile feminizante ovariene sînt asociate cu carcinom endometrial. S-a raportat de asemenea o incidență mai mare a cancerului uterin și mamar la femei cu menopauză tardivă și o asociere între hiperplazia stromei ovariene (ca sursă activă de estrogeni) și carcinomul uterin și mamar. În realitate, vîrsta menopauzei este mai tardivă, în general, în ultimele zeci de ani și analiza statistică arată că nu este mai tardivă la un grup de femei cu carcinom endometrial față de un grup de control (334). Aceeași serie arată că asocierea hiperplaziei stromei ovariene și carcinomului endometrial nu este mai mare decît cea întîmplătoare, iar în ce privește tumorile feminizante, asocierea este semnificativă, dar este vorba de concentrații anormale, suprafiziologice de estrogeni. În fine, argumentul cel mai serios este că, deși în S.U.A. s-au utilizat larg tratamentele prelungite cu estrogeni între 1930 și 1956, nu a crescut incidența morții prin cancer mamar, iar cea a morții prin cancer uterin a scăzut chiar (234).

Credem că tratamentul menopauzei ar trebui să facă parte din profilaxia aterosclerozei și osteoporozelor, care la femei apar curînd în perioada climacteriului. În aceste boli, tratamentul interferează cu însăși etiopatogenia bolii. De asemenea, credem că acest tratament este indispensabil în toate bolile care debutează sau sînt agravate la climacteriu. Chiar dacă în aceste afecțiuni tratamentul nu vizează un mecanism patogenic, beneficiul subiectiv este net.

Contraindicațiile tratamentului cu estrogeni sînt bine cunoscute : fibromul uterin, în care în locul estrogenilor se pot utiliza androgenii, cu efecte mai puțin bune ; carcinoamele uterine sau mamare, mastoza chistică, infecțiile anexiale acute, insuficiența hepatică, tuberculoza evolutivă etc. În cazurile în care efectul congestiv al estrogenilor este de temut pot fi utilizate amestecurile de estrogeni — androgeni, de preferat și în afecțiunile sistemului hematopoietic însoțite de anemie, estrogenii avînd efecte mai curînd inhibitorii asupra eritropoiezei, pe care androgenii o stimulează. Nici un tratament hormonal nu se va administra fără control ginecologic prealabil și repetat periodic, la 3—6 luni, în tot timpul tratamentului, eventual cu controlul frotiurilor citovaginale.

Practic, în perioada hipoluteică a preclimacteriului este indicat tratamentul cu Progesteron în doze suficiente (40—60 mg pe lună)

şi mai ales cu amestecuri de testosteron şi progesteron (Lutestan) în caz că fenomenele de hiperfoliculinism sînt pe prim plan. În această perioadă trebuie combătute efectele hiperfoliculinismului relativ şi este inutilă administrarea (curent recomandată) de amestecuri de androgeni-estrogeni. Indicaţia majoră a acestora este faza de hipofoliculinism imediat următoare menopauzei, cu tulburări vegetative maxime, la femeile cu climacteriu la vîrstă normală. Aceste amestecuri conţin cantităţi relativ mari de hormoni androgeni şi administrarea prelungită, mai ales la femei predispuse, dă fenomene de virilizare. Pot apărea de asemenea sîngerări uterine, care necesită totdeauna verificarea bioptică a endometrului. Mai sînt de temut efectele anabolizante ale androgenilor, cu creştere în greutate.

Se pot utiliza preparate injectabile :

A. Cu acţiune lentă (în ordine crescîndă a potenţei) :

— Femandren (suspensie cristalină) : 2,5 mg estradiol monobenzoat + 50 mg testosteron izobutirat ;

— Femovirin (soluţie uleioasă) : 3,5 mg estradiol ciclopentilpropionat + 62,9 mg testosteron ciclopentilpropionat ;

— Primodian — Depôt (soluţie uleioasă) : 4 mg estradiol valerianat + 65 mg testosteron enanthat.

— Estrotest 6 mg estradiol diundecilat + 100 mg testosteron phenilpropionat).

Durata acţiunii acestor preparate este de 2—4 săptămîni. De obicei, după primele 2—3 injecţii se poate prelungi intervalul dintre injecţii la 6—8 săptămîni şi chiar mai mult, ceea ce face ca dozele utilizate să fie absolut inofensive şi ameliorarea subiectivă să fie totuşi excelentă. În caz că se urmăreşte şi alt efect (anabolizant) se va continua administrarea 3—4 luni, urmată de o pauză de 2 luni, cu control ginecologic periodic.

B. Preparate cu acţiune scurtă :

— Dismenon : hexestroldiacetat 0,5 mg + testosteron propionat 10 mg ;

— Linandron : estradiol benzoat 0,5 mg + testosteron propionat 10 mg.

Unele preparate combină esterii cu resorbţie rapidă cu cei cu resorbţie lentă şi foarte lentă.

— *C.* În administrare perorală (sau perlinguală) :

— Primodian : 0,002 mg ethinilestradiol + 4 mg metiltestosteron ;

— Lynandron : 0,004 etinilestradiol + 5 mg metiltestosteron ;

— Femandren : 0,005 mg etinilestradiol + 2,5 mg metiltestosteron.

Calea de administrare perorală este mai comodă și mai ușor de mînuit. Sînt contraindicate în insuficiența hepatică, la fel ca toți steroizii 17-α-alkilați.

După preferință, tratamentul poate fi continuat cu amestecul androgeni-estrogeni pînă la dispariția fenomenelor de menopauză sau — după sistemul american — se continuă tratamentul cu doze mici, subfiziologice, de estrogeni. Dozele echivalente pentru estrogenii utilizați curent sînt : 1 mg etinilestradiol = 20 mg stilbestrol = 80 mg dienestrol = 400 mg hexestrol.

Tratamentul cu estrogeni va fi totdeauna discontinuu : 15—20 de zile pe lună, cu 10—15 zile pauză. În prima lună se vor da doze mici 0,250—0,500 mg dietilstilbestrol sau 100—200 μg etinilestradiol (107). Ulterior, se modifică doza pînă la potrivirea dozei minime eficiente (care poate fi foarte mică : 50 μg, etinilestradiol, zilnic sau la două zile). După 3—6 luni (în care timp se face controlul ginecologic) de administrare discontinuă este necesară o pauză de minimum două luni.

În caz de intoleranță digestivă (mai ales la dietilstilbestrol) se pot încerca alte preparate active *per os*: estrogeni ecvini naturali conjugați (Premarin sau Presomen, sau Equigine 0,625—1,25 mg). Efectele acestor preparate asupra endometrului sînt mult mai slabe decît ale etinilestradiolului. Se mai pot utiliza estrogeni naturali hidrogenați (Ginosedol 0,05 mg × 2 pe zi) cu efect slab, sau hexestrol diacetat (Sintofolin 1 mg — 2 mg pe zi) de asemenea cu efect slab. Clortrianisenul (TACE), compus sintetic cu acțiune estrogenă (capsule de 24 mg/zi), poate fi administrat în perioade de 15—20 de zile cu pauze mai lungi, deoarece substanța este stocată în grăsime și utilizată ulterior. În tratamentul osteoporozelor, dozele utilizate vor fi ceva mai mari.

Estrogenii injectabili sînt mult mai puțin utilizați. Efectul congestiv, sîngerările uterine frecvente, dificultatea unui tratament îndelungat cu injecții uleioase, fac ca acest tratament să aibă indicații rare în climacteriu. În general, tratamentul hormonal al menopauzei se va face cu dozele minime active (la unele femei foarte mici), fără scheme preconcepute și sub control medical riguros.

TERENUL ENDOCRIN ÎN BOLILE HEPATOBILIARE

Pe baza unor fapte experimentale, se crede că *hiperfoliculismul* ar constitui un teren favorabil pentru cronicizarea hepatitei și evoluția cirozei la femeile tinere. Experimental, dozele mici de estrogeni au un rol anabolizant și de protecție hepatică, avînd un

efect lipotrop, facilitînd utilizarea metioninei şi scăzînd gravitatea cirozei prin regim necrogen, care este agravată de dozele mari, ca şi hepatita virală la şoarece. Dozele foarte mari produc hiperplazia celulelor reticulo-endoteliale şi fibroza urmată de scleroză hepatică. De asemenea, dozele mari stimulează formarea hepatoamelor. Anamnestic, nu am putut pune în evidenţă o frecvenţă mai mare a sindromului hiperfoliculinic la femeile cu hepatită cronică, faţă de un grup de control. Sindromul premenstrual apare însă cu o frecvenţă mare după hepatita virală, încă înainte de apariţia clinică a semnelor de cronicizare (517).

Tulburări minore ale metabolismului hepatic al estrogenilor au fost incriminate în patogenia sindromului hiperfoliculinic, în unele cazuri, aşa-numitul sindrom hepatoovarian. Se instalează în aceste cazuri un cerc vicios, în care hiperfoliculinismul agravează insuficienţa hepatică şi aceasta agravează hiperfoliculinismul (440). Sindromul apare frecvent la femei tinere, în faza premenstruală a ciclului şi cel mai des în perioada hiperfoliculinică a preclimacteriului. El constă din senzaţia de greutate la hipocondrul drept (uneori cu uşoară hepatomegalie), greaţă, cefalee migrenoasă, astenie, deseori cu fenomene diskinetice biliare. Rezultatele bune ale tratamentului hepatotrop combinat cu tratamentul hormonal confirmă rolul mai important al ficatului decît al hiperfoliculinismului (383).

Există numeroase dovezi pentru un control endocrin al funcţiei biligenetice şi motilităţii căilor biliare (37, 40). La om, încărcarea cu estrogeni se însoţeşte de dilatarea colecistului şi întîrzierea evacuării, mai ales prin spasm canalicular biliar, la femeile cu sindrom premenstrual. Testosteronul accelerează evacuarea veziculei biliare prin creşterea tonusului muscular. Aceste efecte explică variaţiile motilităţii veziculare în cursul ciclului menstrual (521). Frecvenţa colicilor hepatice premenstruale pare legată de denivelările hormonale din această perioadă, de dezechilibrul estrogeni-progesteron-androgeni şi probabil de acţiunea congestivă şi sensibilizantă la mediatori chimici (histamină, acetilcolină) a estrogenilor. Unele diskinezii biliare, însoţite de displazii infundibulare cistice, cu formarea de adenofibromiomatoze veziculare pot fi la originea litiazei biliare. Acest tip de displazie veziculară a putut fi reprodus la cobai, prin implantarea de hormoni steroizi sau colesterol în vezicula biliară (9). În aceste condiţii apar vegetaţii ale mucoasei, papiloame, adenomatoză şi adenofibromiomatoza peretelui vezicular. Se ştie că bila este una din căile principale de excreţie a hormonilor estrogeni, care suferă un ciclu enterobiliar cu reabsorbţie intestinală şi eliminare renală. Litiaza biliară este mult mai frecventă la femei. Cum cele mai mari concentraţii de estrogeni se observă în sarcină, core-

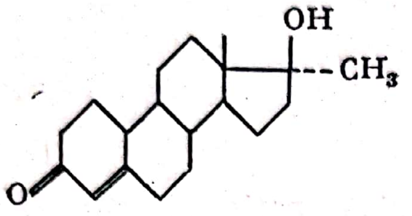
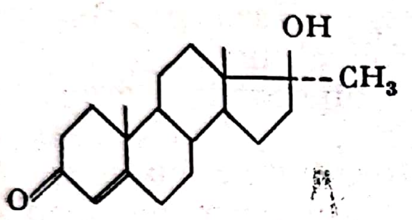
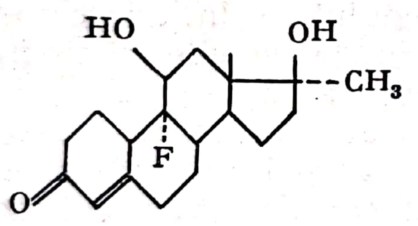
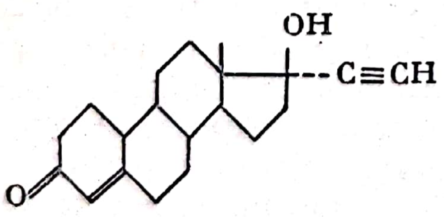
Structura chimică	Efectul anabolizant (testosteronul = 100)	Efectul androgen (testosteronul = 100)	Efectul progestativ (progesteronul = 100)	Retenția de BSP
 17 α-metil-19 nortestosteron (Normetandron)	100	6	250	+++
 17 α-metil testosteron	26	24	2	++
 9 α-fluoro-11 β hidroxi-17 α-metil testosteron (Fluoxymesterone)	20—40	50	—	++
 17 α-etinil-19 nortestosteron (Noretindron)	1	—	50	+++

Fig. 2 — Steroizi anabolizanți și progestative cu efect hepato-toxic.

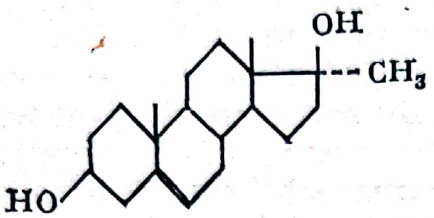
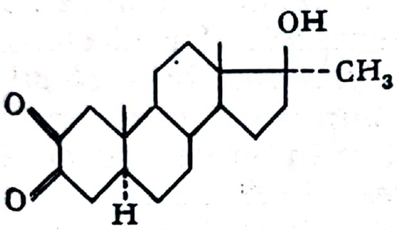
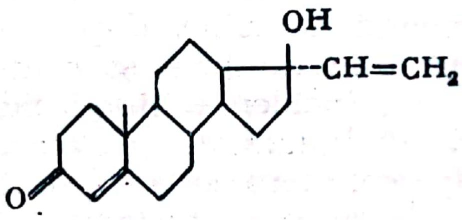
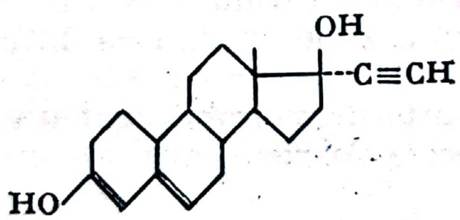
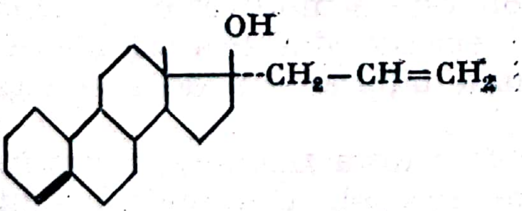
Structura chimică	Efectul anabolizant (testosteronul=100)	Efectul androgen (testosteronul=100)	Efectul progestativ (progesteronul=100)	Retenția de BSP
 17 α-metil, Δ_5-androsten 3β, 17β-diol (Metandriol)	5	5	—	++
 17 β-hidroxi, 17 α-metil 2-oxo, 5α-androstan, 3-on (Oxandrolon)	5	2	—	+
 17 β-hidroxi, 17 α-vinil androst-4-en, 3-on (17 α-vinil testosteron)	2—5	5	—	+
 17 α-etinil-19 norandrostendiol	<5	<5	5	±
 17 α-allil, 17 β-hidroxi, 4-estren	—	—	50	—

Fig. 2. (continuare)

lînd bine cu atonia veziculară, s-a făcut asocierea între apariţia litiazei biliare şi numărul sarcinilor. Ca şi Bonnet (61), nu am putut confirma acest lucru. Litiaza apare cu o incidenţă nesemnificativ crescută la un grup de multipare, faţă de nulipare sau unipare, internate în institutul de medicină internă al Academiei R.S.R. Prezenţa litiazei nu corelează nici cu fibromatoza uterină, semn organic de hiperfoliculinism (61). Numeroşi alţi factori par să contribuie la apariţia litiazei biliare. Eliminîndu-se în cantităţi mari în bilă, influenţînd fluxul biliar şi motilitatea veziculei, estrogenii pot contribui la apariţia litiazei, prin tulburarea echilibrului în soluţie al diferiţilor constituenţi biliari, în special a colesterolului.

Funcţiile hepatice, în special biligenetică şi de excreţie biliară, sînt influenţate de asemenea de starea funcţională a *tiroidei.* Insuficienţa tiroidiană favorizează steatoza hepatică. Tiroidectomia şi mai ales adiministrarea de metiltiouracil (probabil prin efect propriu) cresc secreţia biliară la cîine, în timp ce administrarea de tiroxină scade fluxul biliar. Hipotiroidia, prin efectul general de hipotonie a musculaturii netede, relaxarea şi distensia organelor, constituie un teren favorabil evoluţiei afecţiunilor biliare. Hipotonia (şi distensia) veziculei biliare s-au verificat prin colecistografie (400) şi contribuie la sindromul dispeptic al hipotiroidienilor. Ea este corectabilă prin tratament tiroidian. Experimental, la cîine, după două luni de la tiroidectomie, vezicula biliară este destinsă şi conţine precipitate de dimensiuni variabile. La om, incidenţa hipotiroidiei este mare în rîndurile bolnavilor de litiază biliară, la producerea căreia contribuie hipotonia veziculei, hipercolesterolemia şi constipaţia cronică cu infecţii enterobiliare. Instituirea tratamentului tiroidian se însoţeşte de multe ori de spasme dureroase ale veziculei biliare destinse, pînă la colică hepatică. De aceea tratamentul trebuie început cu doze mici, progresive, şi în caz de diskinezie biliară, asociat cu antispastice.

Hipertiroidia constituie un teren foarte nefavorabil pentru evoluţia hepatitei virale, care îmbracă aspecte foarte grave, de multe ori mortale.

Diabetul zaharat constituie un teren favorabil pentru dezvoltarea cirozei ; asocierea celor două boli este semnificativă şi chiar în absenţa cirozei testele funcţionale hepatice sînt deseori alterate în diabetul zaharat. Asocierea cu litiaza biliară este de asemenea semnificativă.

O serie de *steroizi* au efecte nocive asupra ficatului, tulburînd anumite funcţii hepatice. Studii de microscopie electronică făcute pe ficat de oameni normali trataţi cu asemenea substanţe arată, după cîteva zile, alterări ale celulei hepatice (gruparea ergastoplas-

mei şi mitocondriilor la polul vascular al hepatocitului, zone de reticul agranular). În acest moment creşte retenţia de BSP şi lacticdehidrogenază, leucinaminopeptidază, transaminaze şi bilirubină liberă în sînge. Cu continuarea tratamentului se observă apariţia de trombuşi biliari în ariile centrolobulare, alterarea structurii mitocondriale, dilatarea cisternelor reticulului endoplasmic şi a canaliculelor biliare, în care microvilii apar reduşi ca număr. În unele cazuri poate apărea un icter colostatic de un tip particular, cu defect predominant al transportului bilirubinei şi BSP din celule în canaliculele biliare (425), fără tulburarea conjugării. Aceste tulburări nu sînt legate de activitatea anabolizantă, androgenică sau progestativă a steroizilor, ci de o anumită structură chimică, de doza utilizată şi de durata administrării (144). (Fig. 2). Din studii cu compuşi foarte diferiţi ca structură chimică, rezultă următoarele : compuşii cu grupul C_3-OH dau mai rar tulburări hepatice decît cei cu funcţie 3-ceto. Dezoxilarea completă la poziţia 3, ca în alilestrenol, scade semnificativ retenţia de BSP ; nu este nici o diferenţă între compuşii cu 19 atomi de carbon şi norderivaţii cu 18 atomi de carbon, în ceea ce priveşte alterarea funcţiei hepatice. Esenţial este lanţul lateral, introdus la C_{17}-α, alkilarea la acest nivel fiind necesară pentru a încetini inactivarea hepatică şi a face preparatele active în administrare perorală. Testosteronul şi ceilalţi steroizi naturali nealkilaţi la C_{17}-α, ca şi compuşii esterificaţi în poziţia 17-β (testosteron propionat, nandrolonfenilpropionat etc.) nu sînt toxici hepatici (307, 363). Fac excepţie estrogenii implicaţi în icterul colostatic în sarcină şi a căror excreţie corelează cu retenţia de BSP la bolnavele cu hepatită cronică. Administrarea de steroizi alkilaţi este contraindicată în caz de insuficienţă hepatică, de icter gravidic recurent sau de sindrom Dubin-Johnson (307). Tratamentul prelungit peste 8 luni cu steroizi anabolizanţi nealkilaţi la C_{17} (Durabolin, Steranabol etc.) ameliorează efectiv funcţiile hepatice în hepatita cronică şi ciroză, crescînd concentraţia albuminei serice, utilizarea aminoacizilor şi ameliorînd funcţia de detoxificare a ficatului (404).

CAPITOLUL al II-lea

CÎTEVA MANIFESTĂRI ALE ORGANELOR, SISTEMELOR ŞI APARATELOR ÎN BOLILE ENDOCRINE

INIMA ÎN BOLILE TIROIDEI

Problema cordului tiroidian este probabil cea mai frecventă dintre toate confruntările internistului cu patologia endocrină. Cazurile cele mai obişnuite de diagnostic dificil sînt cele de hipertiroidie. Mult mai rar cordul hipotiroidian pune problema de diagnostic, dar cum mixedemul este o boală foarte rară, diagnosticul poate fi greu pentru un medic tînăr, care a văzut prea puţine cazuri.

INIMA ÎN INSUFICIENŢA TIROIDIANĂ

În general, inima nu este interesată decît în cazurile de mixedem manifest, în care simptomatologia clinică este completă. Simptomele foarte caracteristice fac ca diagnosticul să nu fie dificil. Modificările faciesului, paloarea, îngroşarea trăsăturilor prin infiltraţia feţei, cu expresie apatică în repaus, mărirea de volum a limbii, vocea răguşită şi lentă, bradilalia şi bradichinezia, tegumentele infiltrate, uscate, reci, cu tulburări ale fanerelor (păr rar, uscat, unghii friabile), tendinţa la creştere în greutate, rareori cu obezitate, con-

stipaţia, sensibilitatea la frig, somnolenţa realizează un tablou clinic foarte caracteristic (372, 578). Totuşi, multe cazuri rătăcesc destul de mult pînă la diagnostic, investigaţiile mergînd de la nefroză, nefrită, edeme alergice, pînă la dermatomiozită în formele cu hipertonie musculară. Bolnavii se plîng de dispnee, uneori de dureri precordiale, rareori de ortopnee, frecvent de edeme. Dispneea, întîlnită des în mixedem, nu este legată numai de starea inimii. Revărsatele pleurale, obezitatea asociată, anemia hipotiroidiană pot contribui la acest simptom.

Examenul obiectiv pune de obicei în evidenţă o cardiomegalie mai mult sau mai puţin importantă. Bătăile inimii sînt slabe, cu zgomote asurzite, uneori se găsesc revărsate pleuro-pericardo-peritoneale. Pulsul este slab, bradicardic (sub 65/min.), volumul-bătaie şi debitul cardiac sînt scăzute (448), dar cresc la exerciţiul fizic. Diferenţa arterio-venoasă de oxigen este normală sau uşor crescută, prin încetinirea circulaţiei periferice şi anemie. Debitul cardiac este scăzut, proporţional cu scăderea consumului tisular de oxigen. De obicei, consumul de oxigen al miocardului este scăzut mai mult decît debitul coronarian, aşa încît angina de piept nu este obligatorie, mai ales că bolnavul nu este capabil de efort fizic susţinut. Durerile precordiale pot fi însă precipitate de tratamentul tiroidian la bolnavii în vîrstă, cu ateroscleroză coronariană. Rareori lucrurile se prezintă diferit, cu scăderea mai mare a debitului cardiac decît a consumului de oxigen şi acestea sînt cazurile foarte rare la care angina de piept este ameliorată de tratamentul tiroidian (372). Circulaţia periferică este proastă, cu paloarea, cianoza şi răcirea extremităţilor. Timpul de circulaţie este prelungit, iar rezistenţa periferică crescută. Presiunea venoasă este normală. Tensiunea arterială este crescută în multe cazuri, dar mixedemul adultului survine cel mai des la climacteriu, cînd în orice caz incidenţa hipertensiunii arteriale creşte.

Radiologic, umbra inimii apare mărită, cu dilataţia atît a inimii drepte, cît şi a celei stîngi. Bătăile apar lente, de mică amplitudine, vermiforme. ECG arată un voltaj scăzut, cu diminuarea undelor *P* aproape pînă la dispariţie (2). Modificările ECG nu sînt totdeauna specifice; puţini bolnavi au trasee practic normale sau modificări minime. Se pot întîlni blocuri de ramură, semne de hipertrofie ventriculară stîngă şi relativ frecvent semne de insuficienţă coronariană (la circa 25% din cazuri) (2).

Deşi experienţa lor nu este în acest sens, după datele din literatură, Means şi colab. (372) cred că trebuie admis că mixedemul pur poate fi cauza insuficienţei cardiace, deşi aceasta este mai frecvent precipitată de o cardiopatie organică asociată (2).

S-a considerat că revărsatul pericardic este singura cauză a măririi umbrei cardiace, dar în realitate cardiopatia mixedematoasă este bine demonstrată (396, 604). Pe lîngă infiltrația mixedematoasă și revărsatul pericardic, ateroscleroza coronariană favorizată de hiperlipemia, hipercolesterolemia și tulburările metabolismului MPZ este un alt aspect al cordului hipotiroidian.

Diagnosticul de cord mixedematos se pune pe semnele caracteristice, cu condiția ca această posibilitate să intre în sfera de noțiuni cu care medicul operează. Diagnosticul diferențial se face în primul rînd cu insuficiența cardiacă : inimă mărită de volum, dispnee, anasarcă. Pe lîngă semnele din mixedem, amintim că în mixedem presiunea venoasă este normală, că nu sînt semne congestive în plămîni, că lichidul pericardic este bogat în proteine și colesterol. În fine, răspunsul terapeutic negativ la digitală și excelent la tiroidă diferențiază cele două afecțiuni. Eventual se poate pune problema diagnosticului cu pericardita tuberculoasă.

În cazurile dubioase, diagnosticul clinic va fi confirmat prin datele de laborator, înainte de începerea tratamentului tiroidian, deoarece acesta poate agrava o boală cardiacă. Iodul proteic plasmatic scăzut (sub 4 μg la 100 ml plasmă), radioiodocaptarea tiroidiană scăzută, *clearance*-ul tiroidian al radioiodului scăzut ca și conversia tiroidiană și fixarea triiodotironinei pe hematii *in vitro* confirmă diagnosticul. Prelungirea timpului de contracție a tendonului achilian, scăderea metabolismului bazal, creșterea colesterolului sînt metode ajutătoare în diagnostic.

Tratamentul cordului mixedematos necomplicat este exclusiv tiroidian, cu rezultate foarte bune : revenirea la volum normal a inimii (între 3 săptămîni și cîteva luni), dispariția revărsatului pericardic, care însă necesită luni de zile de tratament și puncții evacuatoare repetate (396). Traseul ECG revine de asemenea la normal, uneori imediat după pericardiocenteză. Digitala nu produce nici o ameliorare. Dificultățile survin cînd este vorba de o cardiopatie organică asociată (reumatismală, miocardoscleroză, insuficiență coronariană). Means semnalează o toleranță proastă la digitală, probabil prin întîrzierea metabolismului. Pe de altă parte, tratamentul tiroidian este rău tolerat, hormonii tiroidieni crescînd consumul de oxigen al miocardului (uneori disproporționat cu creșterea fluxului coronarian) și mărind sensibilitatea inimii la catecolamine, al căror metabolism îl întîrzie. Tratamentul va fi foarte prudent în aceste cazuri. Se va începe prin administrarea de reserpină (depletor al catecolaminelor), vasodilatatoare coronariene și tratament de susținere metabolică a inimii (complex B, Fosfobion). Tiroida se va administra începînd cu doze foarte mici, de 25 mg, crescînd cu 25 mg la

7 zile, urmărind cu atenție bolnavul în ceea ce privește acuzele subiective, ca durerile precordiale, tahicardia, modificări ale ECG. Eventual se poate utiliza tiroxina sintetică (0,5—1,5 mg), începînd cu 0,25 mg. Autorii francezi recomandă proteinele iodate, care ar fi mai bine tolerate (2—6 comprimate pe zi — un comprimat corespunzînd la 0,25 mg tiroxină). În caz de intoleranță se va reveni la doza minimă tolerată, chiar dacă mixedemul nu este perfect compensat. Means afirmă că, din experiența sa, ateroscleroza coronariană este relativ bine tolerată vreme îndelungată în mixedem, observație care ni se pare corespunzătoare realității. În cazurile cu insuficiență coronariană este de preferat tratamentul cu dextrotiroxină, mai bine tolerată decît tiroxina. Nu este indicată triiodotironina, care, absorbindu-se, difuzîndu-se și metabolizîndu-se rapid în țesuturi, produce variații de concentrație tisulară, care sînt rău tolerate. În caz de intoleranță absolută se va renunța la tratamentul tiroidian, care poate precipita un infarct miocardic.

CORDUL HIPERTIROIDIAN

Situațiile care pun cel mai des probleme dificile de diagnostic sînt acuzele cardiace (palpitații, tahicardie) la femei cu nevroze vegetative, formele atipice sau oligosimptomatice predominant cardiace ale hipertiroidiei (între care hipertiroidia la bătrîni), decompensarea aparent nemotivată sau rezistența la tratamentul digitalic al unui cardiac. Prima situație este și cea mai ușor de rezolvat. Este vorba de femei de multe ori tinere sau în perioada climacteriului, mult mai rar de bărbați, care se plîng de palpitații, înțepături precordiale, senzație de sufocare, nervozitate, astenie, insomnie, pierdere în greutate. Cum acești bolnavi sînt de obicei nevrotici, cu labilitate vegetativă și instabilitate emoțională, deseori în momentul examenului apare eritem emotiv, eventual tremurături ale extremităților. Bineînțeles, semnele oculare lipsesc, dar tiroida poate fi mărită, o moderată hipertrofie tiroidiană fiind frecvent observată la femei la noi în țară. Examenul atent remarcă pragia și vorbirea normală a nevroticului, spre deosebire de tahipragia, tahilalia și neastîmpărul tiroidianului; o astenie mărturisită, dar care nu se manifestă obiectiv în nevroză, în timp ce în hipertiroidie este frecventă topirea maselor musculare și slăbiciunea musculară. Tegumentele nu au, în cazul nevrozei, caracterele atît de deosebite ale impregnării tiroxinice (moi, catifelate, suple, calde, umede), iar extremitățile sînt normale și deseori reci, umede sau uscate, mai rar cianotice, în timp ce în hipertiroidie extremitățile sînt totdeauna

calde. Pulsul este normal în nevroză sau poate fi tahicardic. Mai des este vorba de un puls labil, cu tahicardie emotivă, dar fără pulsul amplu și bătăile inimii puternice din hipertiroidie. Pierderea în greutate este însoțită de inapetență sau de apetit capricios și este de obicei moderată timp îndelungat, în vreme ce în hipertiroidie pierderea în greutate este rapidă, deseori importantă, deși apetitul este excelent și ingestia exagerată. Formele de hipertiroidie cu inapetență sau anorexie sînt rare, de obicei la bătrîni sau în cazurile cu tireotoxicoză severă, în care diagnosticul este ușor. Foarte caracteristică este schimbarea preferințelor termice în hipertiroidie. Nevroticii sînt deseori friguroși și nu au intoleranță la căldură, cu excepția femeilor la climacteriu, care evită temperaturile ridicate, deoarece le provoacă valuri de căldură. Diagnosticul clinic de hipertiroidie este corect în 86,1%. Diagnosticul hipertiroidiei este ușor pentru un medic cu experiență, dar dificil pentru cei care au văzut cazuri rare, sporadice. El se face, ca în orice boală, pe asocierea caracteristică de semne și simptome, dar trebuie luată în considerare nu numai frecvența, ci și specificitatea asocierii (tabelul I). Astfel, asocierea de palpitații, pierdere în greutate, insomnie și nervozitate este frecventă atît în hipertiroidie, cît și în nevroză și de aceea necaracteristică. Prezența suflurilor sau a trilurilor tiroidiene (prin circulația rapidă a sîngelui în vase dilatate)

TABELUL 1

Frecvența simptomelor și semnelor în hipertiroidie*

Simptome	Hipertiroidie %	Control %	Semne	Hipertiroidie %	Control %
Dispnee	78	4	Guşă:	93	11
Palpitaţii	82	26	difuză	49	
Oboseală	84	31	nodulară	32	
Preferinţă pentru frig	81	41	adenom	4	
Hipersudoraţie	73	31	Modificări cutanate	97	12
Nervozitate	77	21	extremităţi calde	76	44
Hiperorexie	47	2	Tremurături	81	26
Anorexie sau apetit scăzut	5	3	Sufluri tiroidiene	70	
Pierdere în greutate	68	2	Semne oculare:		
			exoftalmie	34	2
			retracţia pleoapei	62	16
Creştere în greutate	3	16			
Scaune frecvente fără diaree	33	0	Hiperkinezie	39	9
Diaree	15	0	Tahicardie (peste 90/min)	84	19
Constipaţie	9	4	Cord tiroidian (fibrilaţie)	17	

* După 372, 587

este rară, dar aproape patognomonică pentru hipertiroidie. Asociația intoleranței la căldură cu tahicardie, impregnare tiroxinică a tegumentelor, tahipragie și slăbiciune musculară este mult mai caracteristică. Prezența semnelor oculare este de asemenea un indiciu prețios, dar exoftalmia ușoară, simplă, nu are valoare decît dacă a apărut recent și în lipsa miopiei forte (exoftalmia constituțională familială se poate aprecia pe fotografii mai vechi).

În cazurile incerte este necesară investigația de laborator, care precizează diagnosticul.

În unele cazuri de hipertiroidie, pe primul plan sînt acuzele cardiace, restul tabloului clinic fiind șters, deși la un examen atent rareori lipsesc semnele generale. Subiectiv, bolnavul se plînge de palpitații, tahicardie, uneori de dispnee. Bătăile inimii sînt puternice, violente, pulsul este rapid și amplu. Inima pare mărită de volum spre stînga, deoarece șocul apexian puternic se palpează sau este vizibil pe o arie mai mare. Radioscopic, inima este mărită în 37% din cazuri și este hiperkinetică, cu pulsații marginale rapide. Hipertrofia ventriculară stîngă este obișnuită ; uneori este o hipertrofie cu dilatație globală sau aspecte de pseudostenoză mitrală (276).

La auscultație, zgomotele sînt puternice, deoseori se aude un suflu sistolic funcțional în diferite focare sau pe toată aria cardiacă. Pot exista chiar sufluri diastolice în absența stenozei mitrale sau a insuficienței aortice (448). Lerman (citat de 372) a semnalat prezența unui zgomot la pulmonară asemănător unei frecături pericardice în spațiul II intercostal stîng și care dispare odată cu ameliorarea tireotoxicozei. Fonocardiografia arată accentuarea zgomotului I, dedublarea frecventă a zgomotului II, cu accentuarea componentei pulmonare. La majoritatea bolnavilor se regăsește suflul sistolic și mult mai rar un suflu mezodiastolic (448).

În hipertiroidie, ritmul inimii este accelerat, minut-volumul mărit (5—11 litri), timpul de circulație scurtat. Volumul-bătaie poate fi crescut, normal sau scăzut, în funcție de frecvența pulsului, care uneori crește mai mult decît minut-volumul. La efort, creșterea debitului cardiac este disproporționată față de creșterea metabolismului bazal și față de omul normal. Debitul cardiac este mărit prin creșterea întoarcerii venoase, rezultat al vasodilatației periferice impusă de termogeneza excesivă, prin tahicardie și hipervolemie. Chiar după apariția insuficienței cardiace, debitul cardiac este rareori scăzut. Tahicardia este permanentă. Ea nu dispare nici în somn, iar efortul produce o accelerare disproporționată a pulsului. De obicei, pulsul este 90—120/min., dar poate depăși aceste valori în 10—20% din cazuri (448). În rarele cazuri în care tahicardia

lipsește, ar fi vorba de bolnavi vagotonici, mai ales bărbați, cu bradicardie anterioară, la care accelerarea ritmului cardiac prin hipertiroidie induce un ritm normal de 70—80/min., dar tahicardic față de ritmul lor de bază (69). Formele excepționale cu bradicardie se pot observa în cazuri în care tahicardia nu este posibilă prin bloc atrioventricular complet, cu puls lent permanent, fie anterior, fie instalat în cursul hipertiroidiei (69). Tahicardia paroxistică se întîlnește relativ rar : 2,5% după Popovici și Săhleanu ; nici un caz din 200 de observații în altă serie. Circa 15% din bolnavi se prezintă cu fibrilație atrială paroxistică sau continuă, în special cei mai în vîrstă sau cu o cardiopatie preexistentă. Dintr-o serie de 885 de hipertiroidieni internați în Institutul de endocrinologie C. I. Parhon, 17,04% aveau diferite semne de visceralizare a bolii, iar dintre aceștia 75,4% aveau cardiotireoze (384). Insuficiența cardiacă se instalează mai repede la cei cu cardiopatii organice anterioare, dar apare și în lipsa acestora, ca și în hipertiroidizarea experimentală. Electrocardiograma confirmă prezența tahicardiei, fără aritmie respiratorie, eventual cu extrasistole simple în formele obișnuite de hipertiroidie. Extrasistolele infranodale sau atriale au importanță ca semne premergătoare fibrilației sau *flutter*-ului (448). Fibrilația atrială începe uneori prin crize paroxistice, apoi devine permanentă. Aritmia completă la o inimă mare se poate complica cu insuficiență tricuspidiană, care are un rol important în patogenia insuficienței cardiace congestive. Mult mai rar se semnalează crize de *flutter* sau fibrilo-*flutter* auricular. S-au mai descris alte modificări ale ECG nespecifice pentru hipertiroidie (448). Axa inimii este normală în 43% și deviată spre stînga în 47% din traseele înregistrate. Devierea spre dreapta se observă numai în cazurile severe. Blocul este rar în hipertiroidie : 1% din traseele înregistrate de Popovici.

Arterele periferice pulsează puternic, pulsațiile sînt vizibile la carotide și în epigastru. Presiunea arterială sistolică este ridicată, iar cea diastolică scăzută, rezultatul fiind o diferențială mare, destul de caracteristică. Scăderea presiunii diastolice se explică prin vasodilatația periferică, mai ales a capilarelor, cu deschiderea șunturilor arteriovenoase. Creșterea presiunii sistolice se explică prin hipertonia simpatică, în timp ce la cei în vîrstă contribuie și ateroscleroza. Coincidența cu hipertensiunea arterială nu este rară la bolnavii peste 40 de ani.

Fluxul coronarian este crescut, de aceea durerile anginoase apar relativ rar, cu tot consumul mare de oxigen al miocardului. Totuși, dureri precordiale ușoare apar la aproximativ o cincime din bolnavi, iar Popovici și Săhleanu semnalează aspecte de insuficiență

coronariană la 19% din hipertiroidieni. La bolnavii în vîrstă, aceste modificări sînt expresia aterosclerozei coronariene, care nu permite adaptarea fluxului coronarian la nevoile de oxigen mult crescute ale mușchiului cardiac. La tineri, aceste modificări sînt legate mai ales de tulburările metabolice difuze ale miocardului. Acestea se manifestă prin anomalii ale segmentului *ST* sau ale undei *T*. Modificările sînt reversibile la tratament antitiroidian. Semnele electrocardiografice de insuficiență coronariană sînt mai frecvente la bărbați. Incidența lor crește peste 50 de ani (448). Unele observații sugerează un efect protector al hipertiroidiei în ceea ce privește ateroscleroza coronariană și aortică, deoarece colesterolemia acestor bolnavi este scăzută. Greytting și Salversen (citați de 448) observă, într-o serie de 520 de hipertiroidii, un singur caz de infarct miocardic, la o femeie cu cardiopatie ischemică anterioară bolii endocrine. Constantiniu (citat de 1 070) nu semnalează nici un caz într-o serie de 770 de bolnavi între 40 și 85 de ani, deși 145 dintre ei aveau afecțiuni cardiovasculare organice. Alți autori, dimpotrivă, găsesc infarcte miocardice și aspecte de hipoxie miocardică manifestată clinic sau numai la investigație îngrijită și ameliorată de tratamentul antitiroidian (173, 304, 325, 599). Lamberg (citat de 117) semnalează 7 cazuri de infarct miocardic la 384 de observații de hipertiroidie. Poate că nu este întîmplătoare semnalarea celor mai multe cazuri din aceeași regiune a Europei — U.R.S.S. și Finlanda. Factorii locali, alimentari, climatici ar putea contribui la diferența față de alte grupuri de populație. Necroza miocardică, cu coronare permeabile, a fost descrisă în hipertiroidie, în forme grave cu evoluție prelungită și în criza tireotoxică (117). Hipertiroidizarea experimentală reproduce toate tulburările cardiovasculare ale hipertiroidiei.

În decompensarea cardiacă din hipertiroidie, semnele sînt multă vreme discrete : edeme moderate (care nu trebuie confundate cu edemele pretibiale specifice hipertiroidiei însăși), hepatomegalie puțin importantă. Semnele care o diferențiază de alte forme de insuficiență cardiacă sînt : asocierea aproape constantă cu fibrilație atrială și pierdere mare în greutate, la bolnavii agitați, uneori subfebrili ; timpul de circulație și debitul cardiac sînt normale, deși scad față de valorile inițiale. Tahicardia, fibrilația atrială și insuficiența cardiacă din hipertiroidie sînt rezistente la acțiunea digitalei, a cărei metabolizare este accelerată (150) și care nu poate antagoniza acțiunea proprie a hormonilor tiroidieni asupra miocardului. Sînt necesare doze mai mari decît cele obișnuite, iar efectul este mediocru, în absența tratamentului antitiroidian (372).

La modificările cardiovasculare din hipertiroidie contribuie mai mulţi factori : efectul toxic al hormonilor tiroidieni în doze excesive asupra decuplării oxidării fosforilante. În doze fiziologice, hormonii tiroidieni stimulează oxidarea fosforilantă, crescînd sinteza de ATP, fiind furnizori de energie necesară în sintezele proteice, lipidice, în creştere etc. Decuplarea fosforilării de oxidare duce la creşterea ineficientă a consumului de oxigen şi la supraproducţie de căldură. Vasodilataţia periferică necesară pentru pierderea căldurii creşte fluxul sanguin (în special în piele şi muşchi), întoarcerea venoasă şi debitul cardiac. Miocardul este lipsit de rezerve energetice, atît prin scăderea ATP, cît şi a creatinfosfatului, a cărui sinteză diminuă la dozele toxice de hormoni tiroidieni, prin inhibiţia activităţii fosfocreatinkinazei. Aceasta explică şi miopatia hipertiroidiană. La instalarea cardiotireozei contribuie probabil şi carenţa de vitamine din complexul B, a căror utilizare este crescută de hormonii tiroidieni. O parte din efectele cardiocirculatorii ale acestora sînt realizate prin stimularea receptorilor β-adrenergici, prin sensibilizarea inimii la efectul catecolaminelor. *In vivo,* concentraţia miocardică a catecolaminelor creşte sub influenţa hormonilor tiroidieni, deoarece metabolizarea lor este întîrziată prin inhibiţia acţiunii monoaminooxidazelor şi catecolortometiltransferazei. Combinaţia efectelor hormonilor tiroidieni şi catecolaminelor creşte încă nevoia de oxigen a miocardului şi scade concentraţia de potasiu, ceea ce tulbură contractilitatea fibrei musculare. Totuşi, hormonii tiroidieni au un efect cardioaccelerator propriu, care se manifestă asupra miocardului şi *in vitro*. Efectul de potenţare a acţiunii catecolaminelor explică rezultatele bune semnalate prin utilizarea depletorilor sau inhibitorilor sintezei catecolaminelor sau a blocanţilor de receptori β-adrenergici. Aceste medicamente sînt utile ca adjuvanţi în tratamentul hipertiroidiei. Rezultate bune au fost semnalate după tratament cu rezerpină (85, 141, 387), cu guanetidină (141, 215), cu α-metildopa (541) şi, recent, cu propranolol (269). Toţi aceşti compuşi scad în primul rînd ritmul inimii şi mai puţin şi mai inconstant debitul cardiac la repaus, fără a influenţa creşterea la efort. Chiar după doze blocante de guanetidină, rămîne o tahicardie reziduală şi de efort, care ţine de efectul propriu al hormonilor tiroidieni. Cum consumul de oxigen al inimii nu este influenţat, scăderea bruscă a debitului cardiac poate da anoxie (219). De aceea este necesar ca acest tip de tratament să fie numai adjuvant, tratamentul antitiroidian fiind indispensabil. Experimental, blocarea tahicardiei produsă prin hipertiroxinizare cu ajutorul rezerpinei nu influenţează creşterea consumului de oxigen al miocardului, nici hipertrofia inimii, care pare să ţină de un efect metabolic al hor-

monilor, nu numai de tulburarea hemodinamică (106, 219). Rezultate negative cu tratament cu rezerpină în hipertiroidia clinică și experimentală au fost raportate de alți autori. S-a semnalat apariția unui sindrom similar cu cel din tumorile carcinoide la bolnavi cu hipertiroidie tratați cu doze mari de rezerpină (2,5 mg la 6 ore intramuscular). La acești bolnavi cresc eliminările urinare de acid 5-hidroxiindolacetic și histaminemia.

Diagnosticul de cardiotireoză este dificil în cazurile atipice. Acestea sînt foarte rare la oamenii tineri, dar frecvente la bătrîni, la care hipertiroidia îmbracă forme particulare. Hipertiroidia la bătrîni este mai frecventă decît se crede — 9—18% din cazurile de hipertiroidie sînt la persoane de peste 60 de ani și se observă cazuri și peste vîrsta de 75 de ani. Raportul între sexe se menține, ca și la adult, mult în favoarea sexului feminin (5—6 femei la un bărbat). La oameni în vîrstă, hipertiroidia ia deseori forma unei boli cardiace, fibrilație atrială și insuficiență cardiacă, cu fenomene generale minime. Hipertrofia tiroidiană este mică sau moderată ; de obicei sînt guși vechi, nodulare. 25% din bolnavi nu au mărirea tiroidei, ceea ce este rar la tineri. Fenomenele nervoase sînt discrete și atipice. Bolnavii sînt deprimați, negativiști, cu modificări de caracter. Insomnia este comună la femeile în vîrstă și datează de obicei din perioada climacteriului. Apetitul este scăzut pînă la anorexie, slăbirea este uneori atît de importantă, încît evocă diagnosticul de neoplasm. Acesta trebuie luat în orice caz în considerare, deoarece unele hipertiroidii la bătrîni sînt paraneoplazice, în special în cancerele digestive. Astenia este accentuată, sindromul miopatic tiroidian foarte frecvent. Modificările cutanate, constante, sînt mai puțin caracteristice, tegumentele fiind atrofice. Termofobia este mai rară, semnele oculare lipsesc deseori. Diareea este inconstantă. Diagnosticul de laborator poate fi împiedicat de tratamentele cu iod făcute pentru ateroscleroză sau de investigațiile cu medii de contrast iodate, care falsifică rezultatele. În această condiție sînt utile metabolismul bazal și mai ales colesterolul, care este de obicei crescut la oameni în vîrstă. Dintre hipertiroidienii în vîrstă, numai 19% au un colesterol normal sau crescut (572).

Forme atipice de hipertiroidie se pot observa și la cardiaci, care fac decompensări sau rezistență la tratament digitalic, odată cu apariția unei hipertiroidii. Probabil că leziunile organice ale inimii îl fac mai sensibil la concentrații relativ puțin crescute de hormoni tiroidieni, la care hipertiroidia incipientă nu este încă manifestă clinic.

În aceste cazuri, tratamentul antitiroidian permite compensarea rapidă, cu revenirea la starea anterioară hipertiroidiei.

Diagnosticul hipertiroidiei se poate face de obicei pe semnele clinice. Examenele de laborator confirmă diagnosticul. Iodul proteic plasmatic este peste 8 μg la 100 ml plasmă și valorile mari corespund cazurilor severe. Există însă și alte condiții clinice care cresc sau scad iodemia proteică (134) prin modificarea funcției tiroidei sau legarea proteică a hormonilor din plasmă.

Radioiodocaptarea arată valori crescute în hipertiroidie (peste 30% la 2 ore, peste 50% la 24 de ore). În caz de mare hiperactivitate tiroidiană, captarea este precoce și mare, dar iodul este rapid eliberat din glandă (ca iod hormonal), curba prezentînd așa-numitul „unghi de fugă" al autorilor francezi. Nici acest test nu are o valoare absolută : captarea poate fi scăzută în cazul administrării prealabile de medicamente iodate al căror conținut în iod este uneori ignorat de bolnav. Este de asemenea scăzută în tiroidita subacută (prin lezarea parenchimului) și fazele finale ale tiroiditei cronice. Iodocaptarea poate fi crescută în caz de deficit de iod alimentar, mai ales că o gușă de volum mare și în carență de iod captează avid mica doză trasoare care se dă pentru probă. Valori mari se mai pot observa în gușile cu defect de sinteză, la bolnavii care au suferit tiroidectomie subtotală, bontul tiroidian funcționînd în regim de stimulare tireotropă, sau la cei cu tiroidită cronică, la care reducerea parenchimului funcțional realizează o situație similară. Teste mai fine, care reflectă viteza cu care iodul este acumulat în tiroidă și eliberat ca iod hormonal, sînt : *clearance*-ul tiroidian al radioiodului după injecția intravenoasă a radioizotopului (normal 10—20 ml/min. ; în hipertiroidie 60—700 ml/min.) ; PBI^{131} — procentul din doza de I^{131} administrată, dozat ca iod hormonal la 24 sau 48 de ore (normal 0,02—0,2 la sută din doză la litrul de ser — în hipertiroidie este 0,2%, uneori chiar 3—4%). Un alt calcul al acestei probe exprimă PBI^{131} ca procent din I^{131} total prezent în plasmă : este ritmul de conversie, fracțiunea de I^{131} metabolizat de tiroidă (normal 10—40% la 48 de ore ; în hipertiroidism 40—100%). Și aceste teste depind de volumul glandei și de cantitatea de iod stocată în glandă : o tiroidă mare, cu stocuri mari de iod, va elibera zilnic o cantitate mică din doza trasoare, deci PBI^{131} va fi mic. Invers, o glandă mică, dar cu *turnover* rapid și stoc mic de iod va elibera o mare fracțiune de hormon marcat, PBI^{131} și ritmul de conversie fiind mari, deși cantitatea de hormon tiroidian sintetizat poate fi normală sau mică (ca în tiroidita cronică).

Testele *in vitro* de fixare a triiodotironinei marcate pe hematii sau pe rășini schimbătoare de cationi au avantajul independenței de o serie de factori enumerați mai sus și al administrării de izotopi *in vivo* (important la copii și în sarcină). Valorile normale

sînt de 11—17% la femei și 12—19% la bărbați. Aceste valori sînt crescute în hipertiroidie și scăzute în hipotiroidie. Testul este influențat de valorile proteinelor transportoare plasmatice, care pot fi scăzute (și deci fixarea pe hematii este crescută) în nefroze, în ciroze, unele cancere, în timpul tratamentelor anticoagulante cu dicumarol. Valorile sînt crescute în caz de retenție de CO_2 sau de acidoză renală. Testul poate fi modificat și în bolile de sînge și în orice caz trebuie aplicată corecția pentru valorile anormale ale hematocritului. În schimb, nu este afectat de prezența de coloranți de contrast radiologic sau de creșterea iodurilor anorganice din sînge. Utilizarea rășinilor schimbătoare de ioni evită inconvenientele care provin din numărul și calitățile variabile ale hematiilor. Testul lui Werner, care constă în repetarea radioiodocaptării înainte și după administrarea de T_3, 25 mg × 3 pe zi timp de 7 zile, investighează relațiile funcției tiroidiene cu sistemele de control hipotalamo-hipofizare. În mod normal, captarea scade sub 20% sau cel puțin la 50% din valoarea inițială, prin inhibiția hipotalamo-hipofizară. În hipertiroidie, captarea nu este influențată semnificativ, funcția tiroidiană fiind autonomă sau sub influența altor factori independenți de controlul hipotalamo-hipofizar.

Metabolismul bazal efectuat în condiții bune și eventual repetat poate fi util în cazuri în care celelalte teste nu se pot aplica. Valorile pînă la +20% la bolnavi investigați ambulatoriu sînt rareori semnificative. Între +20 și +30% este o zonă de valori incerte. Peste +30%, de obicei, este vorba de hipertiroidie. Trebuie luați, bineînțeles, în considerație toți factorii care cresc metabolismul bazal (sarcină, stări febrile, anemii, policitemii, leucemii, feocromocitom etc.). Edemele, ascita, obezitatea sînt de asemenea posibilități de eroare, ca și anorexia nervoasă, insuficiența suprarenală etc. Măsurarea timpului de reacție a reflexului tendinos achilian, care corelează direct cu metabolismul individului, este util mai ales în hipotiroidie, boală în care este constant prelungit. Determinarea colesterolului seric este un bun indicator mai ales la persoanele în vîrstă. În cazurile în care se bănuiește că hipertiroidia se datorează unui adenom toxic, scintigrafia permite localizarea nodulului „cald" și evidențierea inhibiției funcționale a restului parenchimului, care nu captează iod. Nodulul „rece" este excepțional o problemă pentru internist. El trebuie adresat urgent specialistului, o mare proporție din acești noduli (15—30%) fiind neoplazici. În cazuri speciale, determinarea anticorpilor tiroidieni poate fi necesară.

În perioada dinaintea introducerii testelor specifice de funcție tiroidiană se utiliza deseori proba terapeutică: administrarea de 6 mg iod anorganic zilnic, timp de 15—21 de zile, este urmată de

ameliorare (care apare cam după 10 zile) în caz de hipertiroidie. Acelaşi lucru se poate încerca cu antitiroidiene de sinteză, cu condiţia ca doza să fie suficientă (400—600 mg metiltiouracil pe zi) şi timpul suficient de lung (circa 3 săptămîni), deoarece medicamentul blochează sinteza *de novo* a hormonilor tiroidieni, dar nu utilizarea rezervelor de coloid ale glandei.

Diagnosticul diferenţial cel mai comun este cu stările de nevroză anxioasă, cu numeroase acuze cardiace. În formele în special cu interesare cardiacă, etiologia tiroidiană a afecţiunii trebuie luată în considerare în orice fibrilaţie paroxistică sau permanentă, fără cauză aparentă. Tabloul clinic de hipertiroidie poate fi mimat de afecţiuni febrile debilitante, ca tuberculoza sau leucemia. În clinica medicală, guşa „de iod" a bolnavilor cu boli pulmonare cronice trataţi cu ioduri, exoftalmia ciroticilor şi a bolnavilor cu insuficienţă pulmonară decompensată, edemele palpebrale ale bolilor renale pot pune unele probleme de diagnostic.

Tratamentul cordului tiroidian este în primul rînd legat de tratamentul bolii de fond. Tratamentul etiologic nu este încă posibil, cauza primară a afecţiunii nefiind cunoscută. De aceea, tratamentul hipertiroidiei se rezumă la scăderea secreţiei tiroidiene prin blocarea cu substanţe chimice sau reducerea parenchimului funcţional prin tiroidectomie subtotală sau iod radioactiv. Aceasta duce la vindecarea de obicei permanentă a bolii, dacă bolnavul poate fi menţinut în stare de eutiroidie.

În cazul în care ne interesează, acela al cordului hipertiroidian, antitiroidienele de sinteză nu au indicaţie decît ca tratament preoperator sau ca tratament provizoriu, pentru refacerea stării generale a bolnavului şi compensare cardiacă, în vederea tratamentului cu radioiod. Afectarea inimii şi prognosticul prost al unei cardiopatii hipertiroidiene de lungă durată impun tratamentul radical al bolii. Este strict contraindicată amînarea, tergiversarea atitudinii terapeutice, care duce, aşa cum am avut ocazia să observăm în unele cazuri, la leziuni ireversibile ale miocardului şi după reducerea tireotoxicozei. Antitiroidienele de sinteză sînt dificil de administrat vreme îndelungată la oameni în vîrstă, care — din experienţa noastră — fac cu uşurinţă inhibiţii medulare, cu leucopenii care împiedică continuarea tratamentului. Ele sînt utile în cazurile severe, deoarece reduc rezerva de coloid tiroidian şi diminuă riscul de criză în momentul dezintegrării ţesutului sub influenţa radioiodului, fenomen foarte periculos pe o inimă lezată. Tratamentul permite readucerea bolnavului la o stare generală bună. Metiltiouracilul (400—600 mg/zi) sau propiltiouracilul (200—300 mg/zi) sau metimazolul (20—80 mg/zi) sau neomercazolul (20—50 mg/zi) sau carbimazolul (20—40 mg/zi) pînă

la blocarea completă a sintezei tiroidiene permit revenirea la o stare de eutiroidie în 4—6 săptămîni, după care doza se reduce progresiv. La nevoie, tratamentul se va continua 3—6 luni, pînă la reducerea insuficienței cardiace și ameliorare generală. Bineînțeles, se va controla periodic leucograma, pentru a evita leucopenia și se va întrerupe tratamentul în caz de intoleranță de altă natură (prurit, urticarie).

Iodul nu se va administra — deși combinarea cu antitiroidiene de sinteză scurtează timpul necesar pentru reducerea hipertiroidiei la 7—10 zile — decît dacă este indicație majoră de intervenție chirurgicală. Concentrații plasmatice peste 5 μg la 100 ml inhibă complet, temporar, legarea iodului în glanda hiperfuncțională (la omul normal, acest efect nu apare decît la concentrații peste 20 μg%). Se va prescrie soluția Lugol (iod metaloidic 1 g, iodură de potasiu 2 g, apă distilată 20 g), care conține circa 8,3 mg iod pe picătură. Obișnuit se dau 10—15 picături, doză mult în exces peste cea necesară (6 mg iod pe zi este o doză suficientă) și 2—3 picături de soluție Lugol (conțin doza utilă) (917). Metoda de elecție în terapia cordului tiroidian este tratamentul cu iod radioactiv. Limita inferioară de vîrstă admisă de Means este de 25 de ani. Doza se calculează în funcție de volumul tiroidei și de intensitatea cu care aceasta captează o doză trasoare. Doza inițială este de obicei de 4—6 milicurie, iar revenirea la starea de eutiroidie necesită cel puțin 2 luni. Uneori, scăderea progresivă a funcției tiroidiene se observă pînă la 6 luni. De aceea, repetarea dozei în caz de persistență a fenomenelor nu este indicată înainte de trei luni de la prima doză, înafară de cazul că apare o agravare a bolii. În unele cazuri pot fi necesare 2—3 și chiar 4 doze pentru echilibrarea bolnavului. O proporție dintre bolnavii tratați (15—30% după diferite statistici) rămîn cu hipotiroidie permanentă. S-a calculat (160, 415) că după 10 ani de la tratament (cu doze de 10 mc cu o concentrație intratiroidiană de 185 μC/gram de țesut) 70% ar fi hipotiroidieni. Incidența hipotiroidiei crește cu 2,8% pe an, după primul an de tratament. Explicația acestor hipotiroidii tardive nu este clară. Se incriminează o leziune enzimatică prin radioiod, care poate fi tranzitorie, dar ar putea deveni permanentă. De asemenea, s-a invocat inhibiția *turnover*-ului celular într-o glandă hiperactivă, cu indice mitotic mare, deci sensibilă la iradiere. Într-un număr de cazuri se pot găsi concentrații mari de autoanticorpi tiroidieni la cîțiva ani de la tratament, ceea ce s-a interpretat ca o reacție autoimună declanșată de distrugerea parenchimului glandular prin radioiod. Nu trebuie uitat că o mare parte din bolnavii cu boală Basedow au autoanticorpi tiroidieni prezenți în titru mic în cursul bolii, avînd probabil o predispoziție la reacții

autoimune. Hipotiroidia tratată fiind incomparabil mai puţin gravă pentru bolnavi decît hipertiroidia severă, radioiodul rămîne totuşi cel mai bun mijloc de tratament al cordului hipertiroidian. Riscul de carcinogeneză tiroidiană s-a dovedit a fi nul. Pericolul de iradiere a altor structuri este de asemenea mic. Incidenţa leucemiei este egală cu cea din grupurile de control, deşi alterările cromozomiale în leucocite sînt constante (226). Pericolul de alterare genetică este mai puţin important, cordul tiroidian pur fiind în general o complicaţie a oamenilor în vîrstă. La tineri este de obicei o complicaţie a unei cardiopatii reumatismale, care este ea însăşi o contraindicaţie pentru sarcină.

Tratamentul chirurgical nu este indicat decît cînd este vorba de persoane foarte tinere, de guşi mari, nodulare (deşi chiar în aceste cazuri radioiodul poate da rezultate bune), de guşi intratoracice sau de bolnavi care se tem de expunere la radiaţie sau în imposibilitatea administrării radioiodului din cauza tratamentelor anterioare cu iod.

În cazul indicaţiei chirurgicale, bolnavul va fi pregătit preoperator cu tratament antitiroidian. Un bolnav bine echilibrat suportă intervenţia chirurgicală fără riscuri. Incidenţa hipotiroidiei după chirurgia tiroidiană, fără a fi atît de mare ca după radioiod, este totuşi apreciabilă. Aproximativ 1,7% pe an din bolnavii operaţi devin hipotiroidieni, iar după 10 ani circa 43% ar avea o hipotiroidie (1001).

Tratamentul ajutător este foarte important, dar ineficient în lipsa tratamentului antitiroidian. Repausul la pat este obligatoriu. În caz de fibrilaţie atrială se va administra digitală, dar este inutil să se încerce defibrilarea înainte de reducerea hipertiroidiei. După revenirea la starea de eutiroidie, defibrilarea este de multe ori spontană, iar dacă persistă se poate încerca defibrilarea cu chinidină. În cazuri în care boala a fost severă, de lungă durată, tratată tardiv, fibrilaţia poate rămîne permanentă. Acelaşi lucru se întîmplă cu cardiomegalia, care în cele mai multe cazuri se reduce rapid, dar în puţine din ele persistă ca o sechelă a bolii. În caz de insuficienţă cardiacă se va utiliza terapia obişnuită asociată cu tratamentul hipertiroidiei : regim desodat, diuretice tiazidice cu suplimentare de potasiu şi, bineînţeles, digitala. În prima perioadă de tratament, dozele de digitală necesare pot fi mai mari decît cele obişnuite. Reserpina 0,25—4 mg sau guanetidina, în doză de 80 mg pe zi, sînt adjuvante foarte utile, scăzînd ritmul inimii şi nervozitatea. Foarte importantă este sedarea, calmarea anxietăţii, uneori foarte mare, pînă la agitaţie psihomotorie, şi redarea unui somn suficient. Pentru aceasta, folosirea largă a tranchilizantelor (mai ales Meprobamat şi Atarax) şi a hipnoticelor (în

special a barbituricelor) este foarte indicată. Se va mai adăuga tratament vitaminic (complex B, al cărui consum este excesiv în hipertiroidie) și ATP (Fosfobion). În caz de tulburări de climacteriu, tratamentul cu amestecul de estrogeni și androgeni este indicat pentru efectul lui rapid de echilibrare a tulburărilor nervoase. La bolnavii cu slăbire mare, anabolizantele de sinteză pozitivează bilanțul azotat și cresc apetitul la cei în vîrstă, care au deseori anorexie. Bine condus și aplicat la timp, tratamentul cordului hipertiroidian este unul din marile succese terapeutice, deoarece bolnavul se vindecă practic fără sechele, cardiopatia dismetabolică fiind multă vreme perfect reversibilă. În cazurile din ce în ce mai rare astăzi, în care diagnosticul este tardiv sau tratamentul radical tergiversat, bolnavul poate rămîne un cardiac, necesitînd digitalizare cronică, chiar după revenirea la starea de eutiroidie. În caz de hipotiroidie postterapeutică, aceasta trebuie tratată imediat, înainte de instalarea unei hipotiroidii severe, care, combinată cu sechelele cardiace și cu ateroscleroza coronariană, face aproape imposibil tratamentul tiroidian.

HORMONII ȘI TENSIUNEA ARTERIALĂ

Ideea legăturii hormonilor cu hipertensiunea arterială este destul de veche, începînd cu descoperirea tumorilor suprarenale cu hipertensiune (1897) curînd după descoperirea adrenalinei. În 1904, Vaquez semnalează frecvența hiperplaziei și adenoamelor suprarenale la bolnavii morți de hipertensiune arterială. Ulterior, separarea unor entități morbide endocrine, ca feocromocitomul, boala Cushing și recent aldosteronismul primar, în care hipertensiunea arterială este un simptom de prim plan, a confirmat relațiile cauzale între hormoni și hipertensiune. Demonstrarea clară a acestei relații a pus problema unui eventual rol etiopatogenic al hormonilor în alte tipuri de hipertensiune, ca hipertensiunea esențială și hipertensiunea renală. Aceste cercetări au infirmat rolul etiologic al hormonilor în bolile respective la om, dar au dus la rezultate de un mare interes teoretic și practic în ce privește mecanismul patogenic hormonal secundar.

PARTICIPAREA HORMONILOR ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Catecolaminele. Hipertensiunea arterială esențială pare a avea la bază o anomalie genetică ereditară încă nedeterminată. Hipertensiunea poate fi un răspuns fiziologic la constricția arteriolelor, de aceea s-a căutat cauza ei într-o anomalie a mecanismelor presoare.

Acest lucru nu s-a confirmat. Creşterea rezistenţei periferice nu este o cauză etiologică în hipertensiunea arterială (H A), dar de la un moment dat are un rol important în patogenia menţinerii acesteia. În hipertensiunea arterială esenţială (HAE) s-a demonstrat o creştere a reactivităţii vasculare la norepinefrină (NE) şi alte substanţe vasoactive, ca renina, vasopresina. Aceasta pare a fi o anomalie ereditară care apare precoce, deoarece se poate evidenţia la copiii normotensivi ai părinţilor hipertensivi. Descoperirea creşterii sensibilităţii la NE şi HAE, precum şi faptul că multe medicamente cu efect hipotensor (reserpina, guanetidina) acţionează prin intermediul scăderii catecolaminelor din stocurile tisulare a iniţiat o serie de cercetări în acest domeniu. S-a demonstrat că excreţia urinară de catecolamine libere şi conjugate este normală în HAE (375), ca şi eliminările de acid vanililmandelic şi de alţi metaboliţi ai catecolaminelor (501). Dimpotrivă, Brunjes (75) găseşte eliminări globale normale sau uşor scăzute de catecolamine, dar cu scăderea raportului acid vanililmandelic/normetanefrină + metanefrină, care ar arăta un defect în metabolizarea catecolaminelor. Defectul ar consta în scăderea inactivării pe calea monoaminoxidazelor, cu creşterea compensatoare a inactivării prin catecol-orto-metiltransferază. Această observaţie este interesantă dacă se ia în considerare că MAO sînt principalele enzime care inactivează catecolaminele la nivelul terminaţiilor nervoase. Secreţia diurnă de catecolamine ar fi mai mare în HAE, ca şi răspunsul lor la stimuli nocivi, mai ales emoţionali (453). Aceste mici devieri de la normal nu par totuşi indispensabile în realizarea HAE. Timpul de dispariţie al NE marcate, perfuzate, nu apare modificat în studiile de scurtă durată, dar în cele prelungite dispariţia NE din sînge este mai lentă. Aceeaşi prelungire a timpului de dispariţie se semnalează şi pentru angiotensină (AT), ceea ce sugerează lui Mendlowitz şi colaboratorii (375) o participare a AT la dinamica eliberării şi stocării catecolaminelor. Se ştie că NE sintetizată la nivelul terminaţiilor nervoase simpatice şi în medulosuprarenală este stocată în granule (care conţin proteine şi o mare cantitate de ATP), de unde este eliberată în momentul stimulării nervoase. Din NE eliberată, o parte este inactivată şi eliminată sub forma metaboliţilor cunoscuţi, iar altă parte este recaptată şi stocată în granule. Mendlowitz şi colaboratorii cred că hipersensibilitatea la catecolamine în HAE se explică prin alterarea dinamicii catecolaminelor din cauza unei capacităţi mici de stocare tisulară. Aceasta, în situaţia sintezei, eliberării şi catabolismului normal al catecolaminelor, creşte cantitatea de NE liberată la nivelul terminaţiilor nervoase şi are ca efect vasoconstricţia arteriolară. Ei emit ipoteza că AT ar participa în această dinamică şi că scăderea sto-

cării tisulare ar explica timpul de dispariție prelungit atît al NE, cît și al AT.

Hormonii steroizi. Un alt element important în realizarea HAE și legat de contribuția hormonilor la acest proces este participarea ionului Na. Dahl (128) și colaboratorii au găsit o cantitate totală de Na crescută în HAE. Se știe că mușchiul care se contractă tinde să acumuleze sodiu, a cărui concentrație și cantitate crește cu atît mai mult cu cît vasoconstricția este urmată de creșterea volumului prin hipertrofie musculară (548). Creșterea concentrației de sodiu în mușchii netezi vasculari contractați crește și mai mult sensibilitatea acestora la substanțe vasoactive circulante, ceea ce creează un cerc vicios. Tulburarea dinamicii Na în HAE a stimulat cercetările de fiziopatologie suprarenală, hormonii suprarenali fiind larg implicați în controlul homeostazei electrolitice. Se știe că mineralocorticoizii rețin Na, crescînd reabsorbția renală a acestui element și determină mișcarea și concentrația ionilor Na și K intra- și extracelular în mușchiul neted, de care depinde tonusul muscular arteriolar. O serie de cercetători (52, 485, 565) au găsit eliminări crescute în multe cazuri și fluctuații mari ale valorilor de aldosteron urinar în HAE. Grupurile erau poate insuficient selecționate în ceea ce privește formele clinice, iar diagnosticul anumitor forme de HA era poate insuficient cunoscut cu cîțiva ani în urmă, deoarece Laragh, în studii asupra secreției de aldosteron, nu găsește creșteri ale acesteia decît în HA malignă sau renală, în HAE secreția fiind constant normală (331). În HAE, răspunsul la regim desodat, administrarea de potasiu și depleția de potasiu sînt de asemenea normale (331). În HAE, aldosteronul are un efect mai slab de retenție sodică decît la normal, deoarece tendința hipertensivului de a elimina sarea contrabalansează parțial acest efect. Importanța ionului Na în HA este esențială. Creșterea sau scăderea concentrației de Na în pereții vasculari, înafara unor limite strînse, crește reactivitatea vasculară (375). Se știe că administrarea de cantități mari de sodiu sau de hormoni mineraloreglatori este singura posibilitate de realizare a HA la animalele suprarenalectomizate, iar al doilea grup de medicamente eficiente în tratamentul HA sînt natriureticele.

Corticosuprarenala are un rol permisiv în HAE, prin componenta sa glucocorticoidă. Unele cercetări semnalează creșterea greutății suprarenalelor la bolnavii morți de hipertensiune arterială și prezența de adenoame suprarenale într-un procent ridicat, la grupuri mari de bolnavi hipertensivi, suprarenalectomizați în scop terapeutic sau autopsiați. Semnificația acestora iese probabil din problema patogeniei HAE. Histologic, corticosuprarenala este normală în 4/5 din cazuri și nediferită de a unui grup de martori, cu excepția unei

scleroze arteriolare pericapsulare (510). Zona glomerulară cu celule mai mici, în pachete strînse, sugerează un exces relativ de ioni Na în lichidele intercelulare. Dimpotrivă, alţi autori (118) găsesc o bună corelaţie între greutatea suprarenalei şi tensiunea diastolică şi între aceasta din urmă şi producţia de steroizi pe gram de ţesut *in vitro*. Sommers (510) găseşte adenoame suprarenale în 20% din cazurile necropsiate şi o proporţie similară la bolnavii operaţi, faţă de o incidenţă de 2% într-o serie de control. Dintre aceste adenoame, numai o treime erau cu certitudine aldosteronisme primare.

Suprarenalectomia diminuă reactivitatea la agenţii hipertensori (catecolamine, renină, AT, vasopresină), scade HA experimentală, inclusiv pe cea de tip Goldblatt prin ischemie renală. Scăderea efectului reninei după suprarenalectomie ar fi datorită scăderii sintezei renin-substratului, care este dependent de prezenţa hipofizei şi suprarenalei. La om, boala Addison netratată este incompatibilă cu hipertensiunea arterială, care scade în cazul că HA preexista bolii endocrine. Administrarea de doze mici de glucocorticoizi face să crească tensiunea la valorile dinainte de boală sau suprarenalectomie, ceea ce face inutilă suprarenalectomia terapeutică în HA. Deşi glucocorticoizii au efecte demonstrate asupra metabolismului electroliţilor, la doze mici acestea sînt insuficiente pentru a explica acţiunea lor permisivă pentru realizarea HA. De altfel, ei pot produce HA chiar la regim desodat. Se pare că rolul principal revine acţiunii lor de potenţare a efectului catecolaminelor. Glucocorticoizii sînt necesari pentru sinteza normală a epinefrinei şi excesul lor scade capacitatea de stocare tisulară a NE în ţesutul cromafin şi în terminaţiile nervoase.

Funcţia corticosuprarenală în ansamblu pare normală la majoritatea bolnavilor cu HAE. Ritmul secreţiei de cortizol, concentraţiile plasmatice ale 17-OHCS sînt normale, ca şi eliminările urinare şi răspunsul la ACTH (310, 567). *Clearance*-ul renal al fracţiei conjugate apare însă tulburat chiar la cei care nu au alterări ale funcţiei renale. Cercetări recente arată modificări fine ale metabolismului steroizilor (310), constînd din scăderea nivelului 17-OHCS conjugaţi cu glicuronatul şi o creştere relativă a fracţiei conjugate probabil cu sulfatul. Aceasta ar explica rezultatele obţinute de alţi autori: încetinirea *clearance*-ului plasmatic al corticosteroizilor liberi (după ACTH) la hipertensivi faţă de normali, întîrzierea excreţiei urinare a metaboliţilor conjugaţi şi scăderea inactivării cortizolului prin reducerea inelului A. Rezultatul acestei anomalii ar putea fi creşterea concentraţiei cortizolului liber, care potenţează efectul catecolaminelor sau, poate, creşterea concentraţiei unor metaboliţi cu eventuală acţiune asupra peretelui arteriolar. Aceiaşi autori, con-

firmînd cercetări mai vechi (52), găsesc în HAE o scădere semnificativă a excreției urinare de pregnandiol și pregnantriol, pe care o interpretează ca expresie a capacității generale scăzute a acestor bolnavi de a reduce inelul A al moleculei steroizilor.

Probabil că mai mulți factori contribuie la realizarea HAE și importanța fiecăruia nu este precizată. Dar, după datele prezentate, hormonii nu au un rol etiologic, ci numai unul patogenic în anumite forme de HA. Dintre acestea este de discutat rolul aldosteronului în HT reno-vasculară.

Controlul secreției aldosteronului a făcut obiectul a numeroase cercetări care au dus la concluzia că principala cale de stimulare este umorală, prin intermediul sistemului renină — AT, în cadrul unui circuit scurt reno-suprarenal. Sînt cunoscuți și alți stimuli ai secreției de aldosteron, dintre care unii direcți, iar alții ale căror căi nu sînt definite, dar care sugerează existența unui mecanism cu circuit lung și participarea sistemului nervos central (Fig. 3).

Stimuli pentru secreția de aldosteron

Indirecți ?	*Direcți*
a) Hemodinamici — scăderea volumului sanguin efectiv	
Hemoragie	K^+ ↑
Transsudare	Na^+ ↓
Ocluzia venei cave	Angiotensina
Ortostatism	ACTH (tranzitoriu)
b) Electrolitici	
Na — privațiune	
K — administrare	

Locul receptorilor pentru stimulii hemodinamici a fost indicat de Bartter și colab. (133) ca fiind la nivelul joncțiunii arterei tiroidiene cu carotida. O scădere a presiunii pulsului la acest nivel ar crește secreția de aldosteron. Acest lucru nu s-a verificat la om, la care secreția de aldosteron nu crește în insuficiența ventriculară stîngă, nici în stenoza aortică (592). Modificările volumului sanguin și în special variațiile ionului Na și K sînt stimulii cei mai importanți ai secreției acestui hormon (80). Creșterea concentrației de K constituie un stimul direct, independent de AT și eficient și *in vitro* sau în perfuzia suprarenalei transplantate (88, 294). În schimb, acțiunea ionului Na este greu de separat de aceea a sistemului renină — AT, sensibil și el la variații similare ale concentrației electrolitului. Deși Hartroft și colaboratorii (241) cred că depleția de Na acționează prin intermediul AT, se pare totuși că depleția de Na acționează stimulînd ultimul stadiu al sintezei aldosteronului (con-

versia corticosteronului în aldosteron), în timp ce AT — ca şi ACTH — stimulează stadii foarte precoce ale sintezei (135). De altfel, studii

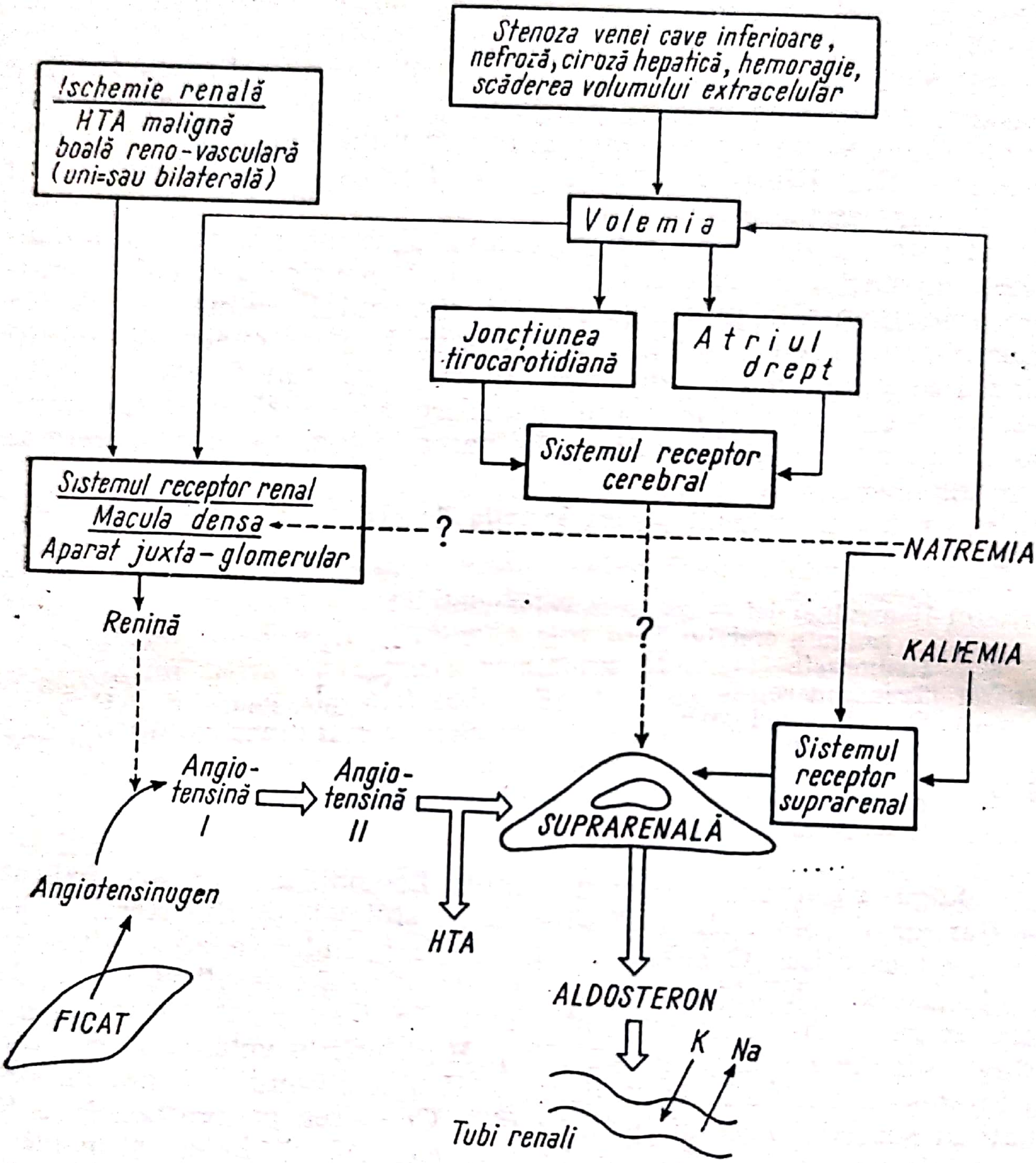


Fig. 3 — Reglarea secreţiei aldosteronului.

recente arată că pierderea de Na creşte secreţia de aldosteron chiar după nefrectomie bilaterală (477).

Începînd din 1960, cercetări clinice ale grupurilor lui Genest (52, 202) şi Laragh (331, 333) şi experimentale ale lui Davies (131)

concordă în a demonstra că factorul principal de control al secreției de aldosteron este umoral, secretat de rinichi și identificabil cu sistemul renină — AT. Istoricul acestei descoperiri începe cu observația lui Deane și Masson (136), care observă că hipertensiunea experimentală la șobolan se însoțește de hiperplazia zonei glomerulare a corticosuprarenalei. Același tip de hiperplazie se poate realiza și prin injecția de renină, ceea ce-i face să prevadă că această zonă secretă un hormon care controlează metabolismul electrolitic. Dovezile, pentru acest control sînt incontestabile (131, 202, 241, 333, 428).

Sistemul de control al secreției aldosteronului comportă mai multe elemente : locul receptor pare a fi arteriola renală aferentă (receptor de volum), iar semnalul aferent ar fi o scădere a distensiei pereților ei (care ține de volumul și presiunea sîngelui). Scăderea distensiei arterei renale duce la eliberarea de renină din celulele juxtaglomerulare. Nu este precizat rolul celulelor din *macula densa*, atît de intim legată de aparatul juxtaglomerular. S-a sugerat că fac parte din mecanismul de control sau că ar servi de chemoreceptori sensibili la variațiile electroliților (177). Eliberarea de renină în circulație stimulează sinteza de AT. AT acționează direct asupra efectorului, zona glomerulară a suprarenalei, stimulînd secreția de aldosteron. Acesta din urmă, acționînd asupra tubului renal, crește retroresorbția de sodiu, care se însoțește de retenție de apă, ceea ce produce expansiunea volumului sanguin circulant și restabilirea presiunii în arteriola renală. Aceasta inhibă secreția de renină, încheind circuitul printr-un efect clasic de *feed-back* negativ. În cazul existenței de leziuni vasculare renale, creșterea concentrației de AT agravează ischemia renală, ceea ce duce la instalarea unui cerc vicios. Acest mecanism este implicat în aldosteronismul secundar din hipertensiunea malignă sau din hipertensiunea prin boală renală unilaterală, mai ales în stenoza arterei renale (333). Laragh și colab. (331, 333) găsesc aproape constant hiperaldosteronismul în hipertensiunea malignă. Bolnavii cu forme grave de HA și cu alcaloză hipokaliemică sugerează participarea aldosteronului, dacă tulburarea nu este rezultatul tratamentului cu diuretice thiazidice. În hipertensiunea severă fără aldosteronism există tendința la acidoză și hiperkaliemie. Valorile găsite de Laragh pentru secreția de aldosteron în HA malignă sînt foarte sugestive : 510—1 690 μg în 24 ore, față de 190—330 μg în hipertensiunea benignă, în care valorile sînt egale cu cele normale. Secreția de aldosteron este stimulată de renina secretată în rinichii cu leziuni vasculare generatoare de ischemie, iar aldosteronul agravează leziunile vasculare. Prezența de cantități mari de renină, sare și hormoni suprarenali mineraloregla-

tori în circulaţie produce experimental evoluţia foarte gravă a hipertensiunii, cu necroze vasculare, edeme, ascită, convulsii. Se poate face o analogie între aceste observaţii experimentale şi HA malignă.

Aldosteronismul secundar este de asemenea o verigă patogenică în HA din bolile renale unilaterale (ca rinichiul hipoplazic unilateral sau rinichiul polichistic) şi în HA renovasculară.

HA renovasculară apare în cazul unor leziuni anatomice ale arterei renale, de obicei unilaterale, mai rar bilaterale. Dovezi pentru susţinerea mecanismului AT — aldosteron au fost aduse de cercetări care arată creşterea activităţii reninei şi AT plasmatice în condiţii clinice şi experimentale de ischemie renală. Experimental, Goldblatt a arătat că pensarea arterei renale creşte marcat conţinutul în renină în rinichiul ischemic şi în sîngele periferic, după primele zile de la aplicarea constricţiei arterei, şi scade cantitatea de renină în rinichiul contralateral. Ulterior, valorile scad dacă presiunea sanguină creşte suficient pentru a restabili fluxul renal sau poate prin epuizare. Extirparea rinichiului ischemic, care readuce TA la normal în faza precoce, nu mai are efect în HA renală veche (230, 536). Anticorpii antirenină scad presiunea sanguină la animalele cu hipertensiune renală, confirmînd participarea reninei în producerea HA renale. În ceea ce priveşte concentraţiile angiotensinei, numeroasele rezultate discordante din literatură depind probabil în bună parte de tehnicile experimentale şi de metodele foarte variate de dozare a reninei şi AT, care abia în ultimii ani au atins un grad suficient de specificitate şi precizie, ca şi de faza în care s-au făcut dozările. HA renală fără substanţe presoare crescute în sînge este explicabilă prin leziunile mari vasculare pe care le produce AT chiar acţionînd scurt timp, leziuni foarte asemănătoare celor din HA renală. La încetarea perfuziilor de AT, presiunea sanguină scade pentru scurt timp (prin încetarea vasospasmului), dar apoi urmează instalarea unei HA definitive, consecinţă a leziunilor vasculare progresive iniţiate de substanţa presoare. Este ceea ce explică probabil şi unele insuccese ale tratamentului chirurgical în HA renală la om, după care mulţi dintre bolnavi rămîn hipertensivi (203).

La om, unele cercetări confirmă prezenţa de cantităţi mari de renină sau AT circulante la o mare parte dintre bolnavii cu HA renovasculară sau cu forme maligne de HA (30, 73, 105, 114, 169, 202, 203, 247, 571, 577).

În unele cazuri nu se găseşte creşterea concentraţiei de renină decît în vena renală (203), dar tehnici fine şi probe care stimulează secreţia de renină (privaţiune de sare şi ortostatism) dau rezultate

Tabelul II

Concentrația reninei în plasma periferică

Autorul	
Brown și colab.* (73)	
Normal	0— 15 U/l***
Stenoza arterei renale	0— 60 U/l
Ciroză hepatică decompensată	10—150 U/l
Fasciolo și colab.* (169)	
Normal	1— 5 U/l***
Hipertensiune arterială esențială	1— 5 U/l
Hipertensiune arterială malignă	15— 55 U/l
Stenoza arterei renale	1—125 U/l
Ciroza hepatică decompensată	1—400 U/l
Helmer și colab.* (247)	
Normal	0,03—0,12 UG/l+
Hipertensiune arterială esențială	0 —0,3 UG/l
Nefroscleroză malignă	0,30—0,60 UG/l
Stenoza arterei renale	0,17—1,58 UG/l
Veyrat și colab. (571)**	
Normal	0— 570 mμg A/100 ml**
Hipertensiune esențială	0— 445 mμg A/100 ml
Nefroscleroză malignă	185— 365 mμg A/100 ml
Stenoza arterei renale	0—3 600 mμg A/100 ml
Sindrom nefrotic	310— 730 mμg A/100 ml
Insuficiență cardiacă	770 mμg A/100 ml
Ciroză hepatică decompensată	2 900 mμg A/100 ml

Concentrația angiotensinei în plasma periferică

Genest și colab. (202)**	
Normal	1— 40 mμg A/100 ml+++
Hipertensiune arterială esențială	0—240 mμg A/100 ml
Stenoza arterei renale	0—550 mμg A/100 ml
Insuficiență cardiacă congestivă	5—856 mμg A/100 ml
Ciroza hepatică decompensată	2—490 mμg A/100 ml
Sindrom nefrotic	30—340 mμg A/100 ml
Conn și colab.** (105) (114)**	
Normal	247— 491 mμg A/100 ml+++
Aldosteronism primar	85— 155 mμg A/100 ml
Stenoza arterei renale	1 000—3 554 mμg A/100 ml

* în plasma venoasă;
** în plasma arterială;
*** o unitate renină = 6 mμg angiotensină sintetică;
**** în plasma venoasă, după regim desodat și în ortostatism;
\+ unități Goldblatt de activitate a reninei;
++ prin incubarea a 100 ml plasmă și măsurarea angiotensinei eliberate;
+++ măsurarea directă a angiotensinei.

pozitive și în sîngele periferic (105, 577) la bolnavi cu HA care se poate compara cu HA renală de tip Goldblatt (fie prin lezarea peretelui arteriolelor intrarenale cu ischemie, ca HA malignă accelerată, severă, fie cu constricția arterei renale cu condiția ca aceasta să fie semnificativă funcțională). Prezența reninei corelează în general cu gravitatea HA (72). Prezența unor concentrații anormale de AT circulantă este sugerată de scăderea răspunsului presor la perfuzia de AT (296), care necesită cantități mai mari de AT în HA renovasculară și contrastează cu creșterea sensibilității la AT în HAE. Rezultatele testului de perfuzie la AT corelează bine cu dozările biologice de material presor în sîngele bolnavilor (221). Cu unele excepții, concentrațiile de renină și AT nu sînt suficiente pentru a explica menținerea HA și nu corelează suficient cu aceasta, nici clinic, nici experimental. Totuși, în unele cazuri, s-au evidențiat cantități enorme de renină circulantă (31) : pînă la 1920 U/l față de valorile normale de 4—18 U/l. Renina ar acționa și direct asupra tubilor, influențînd resorbția de Na și apă, pe care o influențează indirect și prin aldosteron. Ea ar inhiba poate și secreția unui factor renal hipotensor. Lipsa acestui presupus factor hipotensor ar crea încă o posibilitate de HA renală, pe lîngă secreția factorului presor — renina — și retenția anormală de apă și sare. Secreția unei substanțe hipotensoare ar explica ameliorarea HA renale prin implantarea unui rinichi normal și hipertensiunea renoprivă, deși aceasta din urmă nu este demonstrată la om. Sommers consideră ca HA de tip renopriv hipertensiunea severă apărută în cursul unei pielonefrite grave, cu atrofia întinsă a tubilor renali, mai ales a celor proximali. HA ar apărea cînd peste 56% din tubi ar fi atrofiați. HA renoprivă ar fi și cea apărută în cursul cancerelor metastatice cu distrugere masivă renală etc. Posibilitatea unei funcții hipotensoare a rinichiului este luată în considerare de numeroși autori (201, 391, 402). Această substanță vasopresoare a fost ipotetic identificată de Braun-Menendez cu renotrofina, produs al metabolismului proteic stimulat de hormonii sexuali masculini și ai hipofizei anterioare, și de Lee și colaboratorii (335) cu un derivat de prostaglandină E 1 extras din medulara renală (prostaglandinele sînt un grup de substanțe vasodepresoare prezente în numeroase țesuturi). Gordon identifică hormonul renal hipotensor cu o altă formă a reninei din care ischemia severă sau activitatea nervilor simpatici renali ar elibera renina propriu-zisă.

Cantitățile de AT, chiar în doze subpresoare, sînt însă suficiente pentru a stimula secreția de aldosteron în așa măsură încît

să pună probleme grele de diagnostic diferențial cu aldosteronismul primar. Amintim că, deși atît renina, cît și aldosteronul cresc în timpul sarcinii, valorile nu sînt mai mari în sarcina toxemică (590).

HIPERTENSIUNI ARTERIALE ENDOCRINE

Hipertensiunile arteriale endocrine constituie un grup care reprezintă un procent modest din HA întîlnite în clinică. Diagnosticul lor este însă foarte important, deoarece sînt dintre formele de hipertensiune curabilă, dacă tratamentul este aplicat la timp.

Boala Cushing. În această boală, hipertensiunea este un semn foarte constant, fiind prezentă în 85% din cazuri. HA este realizată prin glicocorticoizii în exces, tulburările secreției de aldosteron fiind excesiv de rare, ca și hipersecreția de corticosteron, care are și el efecte hipertensoare. De altfel, hipercorticismul iatrogen clinic și experimental se însoțește uneori de hipertensiune arterială, care apare mai ales la persoane predispuse (cu antecedente familiale de HAE), în cazul terapiei îndelungate cu doze mari, administrare de compuși care păstrează activitatea de retenție a sodiului pe care o are cortizolul și regim bogat în Na. Derivații sintetici mai noi, cu efect slab asupra metabolismului hidrosalin (dexametazon, triamcinolon) dau mult mai rar această complicație. Asocierea corticoterapiei cu alte medicamente care rețin sodiul (ca fenilbutanoza) cresc șansele de dezvoltare a unei hipertensiuni. Mecanismul de realizare a HA în boala Cushing este incomplet clarificat. Rolul principal îl are sensibilizarea vaselor sanguine la NE, probabil acțiunea asupra schimburilor de ioni în celulele musculare ale arteriolelor, posibil efecte asupra substanței fundamentale din pereții vaselor și favorizarea proceselor de ateroscleroză. Efectul asupra metabolismului electrolitic la nivelul rinichiului este rezultatul bilanțului dintre acțiunea de creștere a filtrării glomerulare pe de o parte (ceea ce crește excreția de Na) și de mărire a reabsorbției tubulare de Na, cu creșterea excreției de K. De aceea, acest efect este inconstant. El nu este esențial pentru producerea HA, deoarece, experimental, cortizolul induce HA chiar în prezența unui regim desodat (spre deosebire de DOC). În cazurile severe, efectele cortizolului asupra electroliților sînt suficiente pentru a produce alcaloză hipokaliemică, rar în boala Cushing cu hiperplazie suprarenală bilaterală, dar foarte frecvent în sindromul de hipercorticism paraneoplazic, în care suprarenala este foarte intens stimulată.

Diagnosticul este ușor, datorită simptomelor și semnelor atît de caracteristice : facies rotund, vultuos, uneori ușoară exoftalmie,

adipozitate tronculară cu membre subţiri, prin diminuarea ţesutului adipos şi a maselor musculare; tegumente atrofice, marmorate, cu striuri roşii, echimoze şi hipertricoză (cu excepţia adenomului suprarenal, în care hipertricoza lipseşte, adenomul secretînd exclusiv glicocorticoizi); hipertensiune arterială, osteoporoză cu dureri lombare, diabet steroid etc. Singurul diagnostic diferenţial dificil este cu obezitatea cu hipercorticism secundar, cu striuri roz. În cazurile dubioase, diagnosticul de laborator separă boala Cushing de aceste forme de obezitate. În boala Cushing, ritmul de secreţie al cortizolului, 17-OHCS în plasmă şi eliminările urinare de 17-OHCS sînt mai mari decît în hipercorticismul secundar; cortizolul liber este crescut; ritmul nictemeral lipseşte deseori; funcţia suprarenală nu se inhibă la dexametazon 2 mg pe zi timp de 2 zile (în timp ce în obezitate se inhibă la această doză) şi în unele cazuri nici la doza de 8 mg pe zi, două zile (proba lui Liddle). Pentru diferenţierea diferitelor forme de boală Cushing, compararea testelor la ACTH, metopiron, dexametazon etc. este foarte utilă. Suprarenalectomia ameliorează HA dacă este făcută înainte de instalarea leziunilor vasculare şi renale, care pot face să persiste HA, deşi celelalte semne regresează.

Hipertensiunea prin hormoni mineraloreglatori. Aceasta este bine demonstrată prin cunoscutele experienţe ale lui Selye. Administrarea de DOC şi sare la animalul intact sau la cel cu nefrectomie unilaterală provoacă hipertensiune permanentă, cu grave leziuni vasculare. Acest tip de hipertensiune se întîlnea înainte la bolnavii de boală Addison trataţi cu DOC, lipsa secreţiei de glicocorticoizi fiind un factor favorizant pentru apariţia hipertensiunii. Glicocorticoizii în cantităţi fiziologice par a avea un efect protector faţă de HA mineralocorticoidă, animalul sau omul intact fiind mult mai rezistent la acest efect decît cei suprarenalectomizaţi sau cu boala Addison. Cu excepţia cîtorva rare cazuri de HA cu hipersecreţie de DOC, probabil cu defecte în sinteza cortizolului sau a aldosteronului (DOC fiind un intermediar în sinteza acestor hormoni), hipertensiunea prin DOC nu are semnificaţie pentru clinica umană, dar are un mare interes în cercetarea experimentală. Animalul cu hipertensiune prin DOC prezintă scăderea marcată a granularităţii celulelor aparatului juxtaglomerular renal şi a cantităţii de renină, confirmînd relaţia dintre hormonii mineraloreglatori suprarenali şi sistemul renină — AT.

Un tip curios de HA experimentală este acela realizat de regenerarea suprarenală la şobolan, după nefrectomie şi suprarenalectomie unilaterală, regim bogat în sare şi enuclearea suprarenalei controlaterale.

În clinică există două boli cu HA realizată prin hormoni mineraloreglatori. Prima, foarte rară, este sindromul adrenogenital cu defect de 11-β-hidroxilază descris de Eberlein și Bongiovanni. Boala este congenitală și are ca substrat un blocaj enzimatic în sinteza cortizolului și anume lipsa enzimei necesară pentru hidroxilarea la C_{11}. Scăderea cortizolului plasmatic stimulează secreția de ACTH (prin efect de feed-back negativ), ceea ce are drept consecință hiperplazia suprarenalei. Glanda hiperplazică secretă însă hormoni neoxigenați la C_{11} și anume androgeni, care sînt cauza virilizării cu pseudohermafroditism feminin la fete și pseudopubertate precoce la băieți și compus S. Acesta din urmă — 11-dezoxicortizol — este hipertensor, avînd efecte similare mineralocorticoizilor.

Al doilea sindrom, mai frecvent, este aldosteronismul primar descris de Conn în 1955 (112).

Pe baza cunoștințelor actuale, Wolff clasifică sindroamele de hiperaldosteronism în modul următor (592) :

1. Aldosteronism cu hipertensiune arterială și sindrom de hipokaliemie :

a) aldosteronismul primar (boala Conn cu tumoare suprarenală) ;

b) aldosteronismul congenital (boala Conn cu hiperplazie suprarenală bilaterală) ;

c) aldosteronismul secundar ischemiei renale (stenoza arterei renale, scleroză renală malignă) ;

d) aldosteronismul secundar în nefropatia cu pierdere de sare.

2. Aldosteronism cu sindrom de pierdere de K, fără HA ;

— aldosteronism secundar, cu rezistență la angiotensină și cu hiperplazia aparatului juxtaglomerular (sindrom Bartter).

3. Aldosteronism secundar cu retenție de Na și edeme ;

— aldosteronismul secundar din ciroză, nefroză și insuficiența cardiacă.

Hiperaldosteronism tranzitoriu poate apărea în numeroase alte condiții. Orice pierdere de lichide extracelulare, cu pierdere de Na (diuretice, transpirație excesivă) sau restricția ingestiei de sare induce o creștere a aldosteronului. Pierderea de apă și sare crește secreția de aldosteron și ADH, restaurînd volumul sanguin și natremia, acesta fiind unul din mecanismele homeostatice de bază.

Sînt cunoscute astăzi peste 150 de cazuri de sindrom Conn care au permis stabilirea criteriilor de diagnostic. Boala atinge mai ales femeile și nu are predilecție de vîrstă. Simptomele și semnele clinice și de laborator ale bolii, ca și frecvența lor, pot fi rezumate în felul următor (112, 114) (tabelul III).

TABELUL III

Sindromul de hipertensiune arterială	*Frecvența*
Hipertensiunea arterială	100%
Cefalee	51%
Tulburări vizuale	21%
Cardiomegalie	
Retinopatie	
Creșterea *clearance*-ului de Na^+	
Nefroscleroză secundară	
Sindromul de lipsă de K (cu sau fără hipernatremie)	
Creșterea excreției de K^+	
Creșterea secreției tubulare de K^+	
Creșterea raportului K urinar/K plasmatic	
Scăderea kaliemiei (sub 3,5 mEq/l)	
K total scăzut	
Alcaloză ($CO_2 > 33$ mEq/l)	
Natremie normală sau crescută (143—154 mEq/l)	
Natriu total scăzut	
Volum sanguin crescut (+5 — +76%)	
Slăbiciune musculară	73%
Parestezii	24%
Tetanie	21%
Paralizii intermitente	21%
Astenie	19%
ECG — lipsă de K	
Nefropatie hipokaliemică cu :	
urini neutre — alcaline	
scăderea raportului aciditate titrabilă/amoniac urinar	
scăderea capacității de concentrare a urinii cu	
poliurie (nicturie)	72%
polidipsie	46%
Hipoizostenurie refractară la sete și vasopresină	
Scăderea toleranței la glucoză	51%

Secreția de aldosteron este crescută, peste 300 μg în 24 de ore, nedepășind în general 2 000 μg în 24 ore. Excreția urinară de aldosteron este de obicei crescută, dar dozările trebuie repetate deoarece eliminările sînt inegale (normal, pînă la 30 μg în 24 ore pentru oxiderivatul aldosteronului și pînă la 50 μg pentru tetrahidroaldosteron).

Examenul obiectiv nu arată nimic deosebit, cu excepția crizelor de tetanie sau de paralizii musculare, foarte sugestive pentru diagnostic. HA este prezentă în toate cazurile. Cardiomegalia și retinopatia sînt frecvente.

Boala este urmarea hipersecreției de aldosteron, secretat în exces de adenoame (90% din cazuri) sau hiperplazii suprarenale. Acestea din urmă afectează în general copiii sau tinerii și sînt con-

siderate ca urmarea unui defect congenital în sinteza hormonilor suprarenali.

Sommers (510), pe seriile sale de cazuri de bolnavi hipertensivi suprarenalectomizaţi în scop terapeutic sau autopsiaţi, găseşte adenoame într-o proporţie de 20% din cazuri. Trebuie făcută distincţia între aceste adenoame şi hiperplaziile nodulare observate în HA malignă sau renovasculară, urmarea stimulării prelungite prin AT. Într-o serie de necropsii de control, la bolnavi fără HA, incidenţa adenoamelor este de 2%. Dintre aceste cazuri, numai 7 din 97 de cazuri operate au fost diagnosticate clinic ca aldosteronisme primare, dar adenoamele din aceste cazuri nu se puteau distinge de celelalte, nici macro-, nici microscopic. Smithwick (505) relatează o incidenţă mult mai mică de adenoame la bolnavi operaţi pentru HA dar alte statistici semnalează procente similare cu cele găsite de Sommers. Dintre indivizii cu adenoame suprarenale descoperite întîmplător la necropsie, 78% fuseseră hipertensivi. Cum unele cazuri de aldosteronism primar sînt complet asimptomatice, cu excepţia hipertensiunii, Conn deduce că incidenţa bolii este probabil mai mare decît pare, socotind-o la circa 20% din hipertensiunea aşa-zisă esenţială (114). Concluzia aceasta este infirmată de datele recent aduse de Kaplan, care arată că în 11 cazuri de HAE adenoamele extirpate nu conţineau cantităţi anormale de aldosteron (295).

Histologic, adenoamele care secretă aldosteron sînt formate din celule asemănătoare celulelor fasciculate. Mai rar, este vorba de hiperplazie, eventual nodulară. În rare cazuri s-a semnalat coincidenţa de adenom suprarenal cu boală renală unilaterală.

Simptomul dominant al bolii — hipertensiunea arterială — este realizat prin hipersecreţie de aldosteron. Experimental, dozele mari de aldosteron induc în scurt timp HA, ca şi dozele mici administrate timp îndelungat. Mecanismul de producere a HA este probabil tulburarea distribuţiei ionilor în peretele arteriolelor, indusă de hormonul în exces. HA este de obicei benignă, cu evoluţie îndelungată, dar există în literatură şi cîteva cazuri bine documentate de aldosteronism primar prin adenom suprarenal cu HA malignă, cu fenomene vasculare grave. HA malignă este mai frecventă la copii sau tineri cu hiperaldosteronism primar prin hiperplazie suprarenală bilaterală, în care insuficienţa secreţiei de glicocorticoizi ar putea explica severitatea HA (396).

Aldosteronul în exces induce pierdere renală de K, depleţia de K fiind unul din semnele cardinale ale bolii. Aceasta explică hipokaliemia, slăbiciunea musculară şi crizele intermitente de paralizie musculară. Cantitatea totală de K din organism este scăzută. Recent, Conn relatează 6 cazuri de hiperaldosteronism primar nor-

mokaliemic, cu adenoame suprarenale foarte mici (0,5—1 cm diametru), sugerînd că hipokaliemia nu ar apărea decît după o evoluție îndelungată, cînd depleția de K a ajuns la un punct critic. Simptomatologia acestor cazuri se rezuma exclusiv la HA, aparent esențială, cu minima ridicată (110, 145) și simptome legate de HA, ca cefalee, modificări ale fundului de ochi. În acest caz, orice hipertensiune ar trebui investigată pentru eventualitatea unui sindrom Conn, diagnosticul în formele normokaliemice fiind pur biochimic (114).

Depleția prelungită de potasiu duce la leziuni renale de tip hipokaliemic, cu vacuolizarea celulelor tubilor renali distali, scăderea capacității de concentrare a urinii (rezistentă la vasopresină), poliurie cu nicturie și polidipsie.

La nivelul tubului renal și al altor membrane celulare, aldosteronul crește retroresorbția activă de Na, a cărui concentrație plasmatică este la limita superioară a normalului sau franc crescută. Aceasta explică creșterea volumului sanguin și a lichidelor extracelulare. Cantitatea totală de sodiu în organism este crescută, chiar cînd natremia este normală. Odată cu sodiul crește și retroresorbția de clor. Retroresorbția de Na are drept consecință pierderea excesivă de ioni H, cu alcaloză metabolică. Aceasta este probabil una din cauzele creșterii excitabilității musculare cu fibrilații și crize de tetanie, calcemia fiind normală. La apariția tetaniei contribuie probabil și saturarea proteinelor serice cu ioni Na, care deplasează ionii de Ca și tulburări ale transmisiei influxului nervos la nivelul plăcii neuromotorii, în prezența dezechilibrului ionic.

Spre deosebire de aldosteronismele secundare, aldosteronismul primar sau administrarea de aldosteron nu se însoțesc de obicei de edeme. Sub efectul administrării de aldosteron la omul normal, ritmul maxim de excreție al Na, ca răspuns la încărcarea cu sare, scade după prima zi de tratament, concomitent cu creșterea volumului extracelular, dar ulterior crește, chiar dacă tratamentul continuă. Este ceea ce s-a numit „scăparea“ de sub efectul de retenție sodică a aldosteronului. Același fenomen se observă și la bolnavii cu aldosteronism primar, ceea ce explică lipsa edemelor. Creșterea excreției de Na la încărcarea cu sare se observă și în HAE și la bolnavii cu boală Cushing. Fenomenul nu corelează bine cu creșterea volumului lichidelor extracelulare, filtrarea glomerulară sau fluxul renal plasmatic, deși creșterea filtrării glomerulare în timpul perfuziei de NaCl este mai mare în stare de „scăpare“ de sub efectul aldosteronului, decît în stare normală, iar creșterea volumului lichidelor extracelulare crește excreția renală de Na. Conn și colab. sînt înclinați să atribuie efectul de „scăpare“ unei substanțe umo-

rale, acționînd asupra eliminării renale de Na, substanță care ar fi stimulată de creșterea concentrației de aldosteron sau de NaCl (472).

Circa 50% din bolnavii cu hiperaldosteronism primar au scăderea toleranței la glucoză (113). Conn crede că asociația HA — diabet zaharat, destul de frecventă, trebuie să sugereze aldosteronismul primar și necesită investigații în acest sens. Unul dintre bolnavii lui Conn, cu aldosteronism primar normokaliemic, se prezenta cu o obezitate cu hipercorticism secundar, HA și diabet zaharat, tablou clinic destul de comun și care pînă recent nu punea problema aldosteronismului primar. Scăderea toleranței la glucoză ar fi pricinuită de depleția de K (K total scăzut chiar cu kaliemie normală), care inhibă secreția de insulină. Experimental, la om și animal, deficitul de K duce la tulburarea toleranței la hidrocarbonate. Bolnavii cu aldosteronism primar și diabet zaharat studiați de Conn aveau valori scăzute de insulină plasmatică în timpul curbei de hiperglicemie provocată. Administrarea de antagoniști ai aldosteronului sau încărcarea cu K preoperator a ameliorat curbele și a crescut valorile insulinemiei, iar postoperator, tulburarea toleranței la glucoză s-a corectat, ceea ce înseamnă că defectul de secreție a insulinei este reversibil.

Diagnosticul de aldosteronism primar, care pînă acum cîțiva ani nu părea dificil, este în realitate unul din cele mai grele diagnostice medicale. Faptul că 6% din aldosteronismele primare sînt asimptomatice, cu excepția HA, care nu se deosebește cu nimic de HAE și că nici măcar hipokaliemia nu este obligatorie în primii ani de boală, face ca diagnosticul să fie un diagnostic biochimic prin excelență. Criteriile de orientare sînt, după Conn : HA benignă fără edem papilar (cu excepții) ; alcaloză hipokaliemică cu pierdere renală de K ; 17-OHCS normali ; natriul seric normal sau crescut ; excreția sau secreția de aldosteron crescută. Criteriile de diagnostic sînt (328) : 1) secreția de aldosteron continuu crescută, care nu scade la inhibiția specifică prin creșterea ingestiei de Na (200 mEq Na pe zi) ; 2) activitatea reninei scăzută (inhibată de aldosteronul crescut) chiar după stimularea specifică prin scăderea ingestiei de Na (10 mEq/zi timp de 3 zile) și ortostatism timp de 4 ore ; 3) excreția urinară de K crescută, independent de ingestia de Na ; 4) prezența HA de obicei benignă, fără edeme. Excreția de K crește și kaliemia scade în cîteva zile la ingestie mare de Na (200 mEq/zi) prin intensificarea schimbului ionic renal și, dimpotrivă, excreția scade și kaliemia crește la ingestie scăzută de Na, prin scăderea schimbului ionic. Spironolactonele în doză mare (peste 1 000 mg/zi) cresc de asemenea kaliemia în cîteva zile.

Toate aceste procedee arată autonomia secreției de aldosteron și inhibiția sistemului specific de stimulare renină — AT prin suprimare prelungită, realizată probabil prin expansiunea volumului extracelular produsă de aldosteron.

Diagnosticul diferențial cu HAE, în formele normokaliemice, nu se poate face decît pe dozări de aldosteron. Diagnosticul cu nefrita cu pierdere de K nu este dificil, deoarece, în aceasta, excreția de aldosteron nu este crescută. În prezența unei HA cu hipokaliemie, diagnosticul trebuie făcut cu alte stări de hipokaliemie (în special, cu aceea realizată prin diuretice thiazidice) și cu hipertensiunea renovasculară. Mai rar se pune problema diagnosticului cu hipertensiunea malignă. Diagnosticul cu hipokaliemia prin diuretice este ușor de făcut pe baza anamnezei, dar nu trebuie uitat că acest tip de hipokaliemie apare mai ușor în hiperaldosteronismul primar și secundar, decît în alte forme de hipertensiune. Diagnosticul cu HA renovasculară este foarte dificil (115) (tabelul IV). Kaliemia este la fel de scăzută și rezerva alcalină crescută în aldosteronismul primar și în cel secundar prin HA renovasculară. Secreția și excreția de aldosteron sînt crescute în ambele boli, iar semnele de hiperaldosteronism identice. Tulburarea toleranței la glucoză apare într-un procent asemănător, iar răspunsul la spironolactonă este favorabil în ambele boli.

TABELUL IV

Diagnosticul diferențial între aldosteronismul primar și aldosteronismul secundar prin HA malignă sau renovasculară *

	Aldosteronismul primar cu adenom	HA malignă
Vîrsta (ani)	15—70	7—59
TA diastolică (mmHg)	90—160	110—160
K seric (mEq/l)	1,4—3,2	3,1—4,2
CO_2 seric (mEq/l)	24—51	25—35
Na seric (mEq/l)	143—154	116—142
Volum sanguin	crescut	normal sau scăzut
Secreția de aldosteron (μg/24 ore)	510—1 690	190—10 000

* După Conn J. W. și Conn E. S. (115).

Diagnosticul diferențial între aceste boli nu se poate face decît printr-un studiu foarte delicat. Clinic, evoluția foarte severă la oameni tineri sugerează HA renovasculară. Un prim element de diferențiere este natremia, normală sau crescută în boala Conn, deseori scăzută în HA renovasculară (504). Volumul sanguin este normal sau scăzut în HA renovasculară și crescut în sindromul Conn,

în timp ce hematocritul este sub 40% în boala Conn și peste 41% în aldosteronismul secundar din HA renovasculară. Diferența dintre nivelurile natremiei este insuficient explicată. Creșterea excreției de Na în hipertensiunea renovasculară poate fi realizată prin creșterea rapidă a TA, realizînd o diureză de presiune, sau prin AT crescută, care are efect natriuretic la hipertensivi, contracarînd efectul de retenție sodică al aldosteronului (31, 504). În unele cazuri (31), evoluția foarte rapidă a unei HA renovasculare se însoțea de pierdere severă de Na, deși secreția de aldosteron era foarte mare (1 197 μg/zi), dar renina plasmatică era de 1 920 U/l (normal 4—18 U/l). Conn susține că cea mai bună metodă de diagnostic este dozarea reninei în sînge, după stimularea prin privațiune de Na și ortostatism. În aceste condiții, renina crește la valori foarte mari în HA renovasculară, dar rămîne absentă sau crește foarte puțin în aldosteronismul primar. Testul de stimulare a angiotensinei este necesar, deoarece în clinostatism și la regim obișnuit, renina poate fi în limite normale, chiar în sindromul Conn (30) și este de multe ori în limite normale în HA renovasculară (376). În aceasta din urmă însă, sensibilizarea testului prin regim fără sare și ortostatism duce la creșteri foarte mari în toate cazurile investigate în acest fel (105). Utilitatea testului de postură este confirmată și de alți autori (577), care găsesc valori mari în HA renovasculară, în timp ce în aldosteronismul primar și HAE creșterile sînt foarte mici. În aldosteronismul primar hipervolemia, în HAE presiunea mare de perfuzie în rinichi împiedică modificările hemodinamice, care apar normal la schimbarea poziției și stimulează secreția aparatului juxtaglomerular.

Investigația HA renovasculare, sugerată de prezența hiperaldosteronismului cu hipokaliemie și hiponatremie, necesită de asemenea o metodologie complexă. Prezența reninei este sugestivă, de asemenea testul de perfuzie la AT, care arată hiperreactivitate în HAE și hiporeactivitate în HA renovasculară. Acest test propus de Kaplan și Silah și considerat specific de unii autori (221, 261), s-a dovedit a nu fi nici foarte specific (412), nici inofensiv (12). Cum această formă de HA reprezintă 5—10% din toate hipertensiunile, și cum este una din formele curabile ale acestei boli, diagnosticul este foarte important. Diagnosticul se face cu ajutorul arteriografiei (transfemorale sau translombare) și cateterismul ureteral diferențiat al celor doi rinichi (studiul diferențiat al volumului urinii, excreției electroliților și *clearance*-ului diferitelor substanțe). Nefrogramele cu izotopi combinate cu pielografie i.v. constituie un mijloc de diagnostic promițător.

Tratamentul aldosteronismului primar este chirurgical. Extirparea adenomului sau suprarenalectomia în caz de hiperplazie duce

la vindecarea bolii. În caz că evoluția a fost îndelungată, leziunile vasculare sînt definitive și bolnavul rămîne hipertensiv, dar aproape totdeauna hipertensiunea, care era greu de controlat înainte de operație, postoperator este ușor controlată, cu tratamentele obișnuite. Preoperator se obișnuiește să se corecteze dezechilibrul electrolitic cu ajutorul medicației antialdosteronice. Netratată, boala evoluează în timp de ani, cu agravarea treptată a hipertensiunii, rareori cu malignizarea acesteia și accidente vasculare. Prognosticul afecțiunii depinde de precocitatea diagnosticului și a intervenției chirurgicale.

În ceea ce privește hiperaldosteronismul secundar din HA renovasculară, acesta dispare, secreția de aldosteron revenind la normal, ca și renina plasmatică, în caz că operația reușește să corecteze defectul vascular sau extirpă rinichiul ischemic. Rezultatele intervenției nu sînt însă bune decît dacă nu s-au produs leziuni vasculare ireversibile. O bună parte din bolnavi rămîn hipertensivi (203).

Feocromocitomul. Este a doua cauză majoră de HA endocrină. Hipertensiunea este rezultatul hipersecreției de catecolamine din tumori ale medulo-suprarenalei sau altor elemente ale țesutului cromafin. Boala este destul de rară. S-au comunicat pînă în 1965 circa 1 000 de cazuri. Făcînd dozări sistematice la 1 300 bolnavi care consultau pentru HA, Charvát și colab. (99) găsesc 12 feocromocitoame, procent care corespunde celor mai multe date din literatură. În seria de 2 800 de bolnavi suprarenalectomizați pentru hipertensiune, raportată de Smithwick (505), 22 aveau feocromocitom. Pe serii selecționate pentru simpatectomie pentru HA, incidența este de 0,7—4%. Deși frecvența nu este mare, diagnosticul precoce este important, deoarece complicațiile vasculare apar devreme și au o gravitate deosebită. Boala afectează în mod egal ambele sexe, iar frecvența maximă este la vîrsta adultă. Sînt cunoscute însă și cazuri la copii și la persoane în vîrstă. Durata bolii pînă la diagnostic este foarte variabilă, de la cîteva zile pînă la 10 ani. Pare să existe o predispoziție genetică, deoarece se citează peste 20 de familii în care au apărut mai multe cazuri de feocromocitom (398). Asocierea cu carcinomul tiroidian de tip medular la același individ sau în aceeași familie ține de asemenea de un caracter genetic, ca și asocierea citată cu neurofibromatoza Recklinghausen. Pare a fi și o asociere semnificativă cu ulcerul (6 din 26 de cazuri în seria lui Morhead). Există de asemenea cazuri de asociere cu boala Cushing (3 din 26 de cazuri în aceeași serie, cu hiperplazie suprarenală și atacuri severe la ACTH) și cu tumori ale altor glande endocrine. De aseme-

nea, se citează asocierea cu litiaza biliară, boala Hippell-Lindau şi cu malformaţii congenitale ale inimii.

Semnul caracteristic bolii este HA. Aceasta este permanentă în 2/3 din cazuri (cu sau fără paroxisme) şi paroxistică în 1/3 din cazuri. Se citează cazuri cu normotensiune şi chiar cu hipotensiune. Simptomele subiective sînt foarte variabile, polimorfe şi deseori necaracteristice, iar semnele obiective nule, în afara paroxismelor şi cu excepţia HA. Aceasta face ca feocromocitomul să fie unul din cele mai grele diagnostice clinice şi, pînă la introducerea dozărilor chimice de catecolamine, era deseori un diagnostic necroptic. Din fericire, astăzi este suficient să se ia în considerare eventualitatea bolii, laboratorul confirmînd diagnosticul practic în toate cazurile. Analiza a 507 cazuri din literatură (243), arată următoarea repartiţie a formelor clinice :

HA permanentă 65,5%
Ha paroxistică 26,4%
Ha gravidică 3,5%
Forme atipice 3,9%
Forme mute clinic 5,5%

Simptomele diferă în funcţie de forma clinică (tabelul V).

TABELUL V

Frecvenţa simptomelor în feocromocitom (206, 543)

Simptome	Forma paroxistică %	Forma permanentă %
Cefalee	91,4	75,0
Hipersudoraţie	65,7	75,0
Palpitaţii cu sau fără tahicardie	77,1	52,8
Paloarea feţei	62,9	30,6
Anxietate, nervozitate	62,9	30,6
Tremurături	54,3	27,8
Greaţă cu sau fără vărsături	45,7	27,8
Slăbiciune, epuizare, oboseală	37,1	16,7
Durere toracică	34,3	11,1
Durere abdominală	17,1	11,1
Dureri în extremităţi	4,0	
Tulburări vizuale	2,8	16,7
Pierdere marcată în greutate	14,3	16,7
Fenomene Raynaud	8,6	2,8
Dispnee	8,6	11,1
Convulsii	5,7	2,8
Senzaţia de căldură	11,4	8,3
Bradicardie	8,6	2,8
Intoleranţă la căldură	2,8	2,8
Ameţeli, lipotimii	11,4	2,3
Parestezii	11,4	2,8

Unul dintre bolnavii din aceste serii era normotensiv și singurul simptom era sudorația profuză permanentă. În cazul hipertensiunii arteriale permanente simptomele sînt cele obișnuite în HA, dar de obicei apar și paroxisme de HA, cu crize cu caracterele specifice. În cazul HA paroxistice, criza, cu debut brutal și repetîndu-se în mod asemănător, este caracterizată prin cefalee intensă, paloare, piloerecție, hipersudorație, palpitații, amețeli, greață, vărsături, dureri toracice sau abdominale, anxietate intensă, eventual convulsii. Aceste simptome pot apărea intermitent, izolate, pe un fond de stare de slăbiciune, oboseală, pierdere în greutate (neobligatorie), stare subfebrilă. Deseori criza are caracterul tipic descris de Labbé, Tinel și Doumer în 1922, cu durere ascendentă, constrictivă, cu angoasă, începînd din membrele inferioare, cuprinzînd regiunea lombară, abdomenul, toracele și terminînd cu cefalee intensă. Mulți bolnavi au fenomene vasomotorii : de la ischemia degetelor cu fenomene Raynaud, pînă la claudicație intermitentă și valuri de roșeață ale feței. La femei, boala devine evidentă în unele cazuri în timpul sarcinii, fiind confundată cu HA gravidică. Asocierea feocromocitom-sarcină este deosebit de gravă, cu risc mare pentru mamă și făt, mortalitatea fiind de circa 50% din cazurile raportate. Crizele paroxistice apar spontan, dar pot fi provocate de emoții sau de anumite mișcări (aplecare, răsucirea corpului, palparea abdomenului). În cazuri de localizare extrasuprarenală apariția paroxismelor legată de micțiune, defecație etc. poate da indicații asupra sediului tumorii. În timpul crizei paroxistice, TA crește mult ; maxima poate depăși 250 mm Hg, iar minima 150 mm Hg.

Examenul obiectiv înregistrează aspectul de obicei anxios, agitat, cu tremor al extremităților și hipersudorație. Bolnavii sînt de multe ori slabi și acuză o pierdere în greutate de dată recentă. TA este normală sau crescută. În caz că este crescută în decubit, scăderea pînă la hipotensiune la ridicarea în picioare constituie un semn prețios.

Examenele de laborator arată creșterea metabolismului bazal (la trei sferturi din cei cu hipertensiune permanentă), testele de funcție tiroidiană fiind normale. Hiperglicemia apare la 2/3 din cazuri, fiind uneori diagnosticată ca diabet zaharat, iar creșterea AGL este constantă (166), fiind un efect specific al catecolaminelor. Examenul de urină pune în evidență frecvent albuminuria. Hemograma poate arăta leucocitoză, efect specific catecolaminelor, realizat prin mobilizarea medulară intermitentă sau permanentă a leucocitelor. În formele cu HA permanentă leucocitoza poate fi constant peste 10 000/mm^3, cu polinucleoză peste 90%. Mai rar se observă policitemia, fie prin asocierea cu o poliglobulie adevărată,

fie prin hemoconcentrare. Clinic și electrocardiografic sînt frecvente semnele și simptomele de insuficiență coronariană (modificări nespecifice ale undelor *ST* și *T*, ischemie, infract). De asemenea, se remarcă hipertrofia ventriculară stîngă și eventual ritm bigeminat, bloc de ramură, extrasistole. Cardiomegalia sau insuficiența cardiacă și accidentele cerebrovasculare sînt de asemenea frecvente. Angina de piept poate fi în unele cazuri simptomul dominant. Examenul de fund de ochi arată alterări precoce, rapide (gradul II—IV) chiar cînd răsunetul cardiac nu este încă mare, iar cel renal discret.

Dignosticul trebuie luat în considerare mai ales în fața formelor de HA cu cifre mari, instabilă, cu debut brusc la oameni tineri, fără antecedente familiale de HA. Evocatoare este asocierea unei asemenea hipertensiuni cu semne de pseudohipertiroidie, tahicardie, tremurături, slăbire, termofobie, emotivitate exagerată și cu tulburări de glicoreglare (simplă scădere a toleranței la glucoză sau hiperglicemie cu glicozurie tranzitorie sau permanentă). Diagnosticul clinic nu este posibil decît dacă se ia tensiunea în cursul unei crize tipice sau dacă se provoacă criza prin palparea abdomenului. Diagnosticul diferențial al crizei paroxistice din feocromocitom se face cu crizele dureroase viscerale violente : angor, criză gastrică tabetică sau saturnină, colică hepatică ; cu afecțiuni renale : colici nefretice, pielonefrită acută, tumoare renală, stenoza arterei renale ; cu boli neurologice : tumori cerebrale, epilepsia diencefalică autonomă, cefaleea cu vasodilatație, encefalopatia hipertensivă (543) ; cu afecțiuni aortice și arteriale ; la femeile gravide, cu criza de eclampsie. În ultimii ani se poate pune problema diagnosticului diferențial cu accidentele paroxistice care apar la indivizi tratați cu inhibitori de monoaminooxidaze. Aceștia pot face accese dramatice, cu hipertensiune arterială (100—150 mm Hg peste valorile obișnuite), cefalee, amețeli, durere toracică, palpitații, stare de rău general, anxietate. Totul poate reveni la normal în jumătate de oră — o oră, dar în unele cazuri pot surveni accidente, edem pulmonar acut, edem acut cerebro-meningeal, hemoragie cerebrală. Cauza declanșatoare a crizelor asociate cu acest tratament pot fi medicamente stimulente (catecolamine, cafeină, amfetamină, imipramină), alimente (brînzeturi fermentate), histamina (care eliberează catecolamine) sau tiramina (degradată de aceleași enzime).

În forma clasică, diagnosticul clinic nu este imposibil, dar există numeroase cazuri atipice asupra cărora trebuie atrasă atenția, deoarece feocromocitomul este, așa cum îl numește Morehead, cel mai mare imitator în medicină, simulînd hipertiroidia, HA malignă, diabetul zaharat, boala Cushing, hipoglicemia reactivă, boala coronariană, toate cauzele de cefalee severă, tulburări gastrointestinale

organice și funcționale și nevrozele, pînă la comportament psihotic. Dintre formele atipice trebuie menționate în primul rînd formele cu hipotensiune arterială. Smithwick (505) a atras atenția asupra hipotensiunii arteriale ortostatice la bolnavii cu feocromocitom. Scăderea TA (cu cel puțin 30 mm Hg și menținută peste 5 minute) la ridicarea în picioare se instalează brusc, cu scădere uneori pînă la sincopă, urmată de obicei de un puseu de hipertensiune violent și grav. Hipotensiunea ortostatică se asociază, în general, cu tahicardia, care poate apărea și izolată, în aceleași condiții, fiind de asemenea un semn de valoare pentru diagnostic. Cauza hipotensiunii ortostatice ar fi deficitul sistemului de reglare reflexă a TA prin impregnarea continuă a pereților vasculari cu o cantitate anormal de mare de catecolamine, care scade sau suprimă sensibilitatea la stimulii simpatici (138). S-a sugerat că formele cu hipotensiune arterială severă ar fi determinate de secreția predominantă de epinefrină (care crește numai TA sistolică, este tahicardizantă și vasodilatatoare, scăzînd rezistența periferică), față de norepinefrină, care crește atît TA sistolică, cît și pe cea diastolică, este bradicardizantă și vasoconstrictoare, crescînd rezistența periferică. În cele mai multe tumori, epinefrina reprezintă cam 25% din amestecul secretat, ca și în cazul secreției normale. Se citează însă cazuri în care ea depășește această proporție sau chiar predomină, atingînd 75% din secreție. Diagnosticul diferențial al hipotensiunii ortostatice trebuie făcut cu crize similare apărute la hipertensivi tratați cu medicamente hipotensoare, mai ales cu ganglioplegice, guanetidină sau α-metildopa. De asemenea, cu hipotensiunea arterială ortostatică esențială în care lipsește tahicardia posturală și sudorația, iar catecolaminele urinare sînt scăzute. Recent, Frohlich și colab. (188) descriu o stare hiperdinamică circulatorie prin creșterea activității β-adrenergice, manifestată prin tahicardie ortostatică, hipotensiune sau hipertensiune labilă, anxietate, care simulează feocromocitomul. Cohn semnalează crize de hipotensiune severă, pînă la șoc, precipitate de *stress*, la bolnavi cu HAE, chiar în absența feocromocitomului (109).

În ultimii ani, diagnosticul de feocromocitom s-a făcut de multe ori pe baza unor crize de hipotensiune arterială brutală, cu colaps, uneori alternînd cu crize grave de hipertensiune (479). Criza, asociată cu dureri abdominale, vărsături și febră, poate simula o urgență abdominală. Aceasta poate fi reală, în rarele cazuri cu șoc prin hemoragie în tumoare (273) (570). Aceste accidente grave, mortale uneori în cîteva ore, pot urma unei crize de hipertensiune, dar pot surveni și fără cauză aparentă sau sînt declanșate de diferite cauze: anestezie sau intervenții chirurgicale (chiar minore,

ca extracțiile dentare), aortografie, administrarea de medicamente în scop diagnostic (ca testul la histamină sau regitină) sau terapeutic (ca guanetidina, fenotiazina). Hipotensiunea severă apare în prezența unor concentrații mari de catecolamine (77, 242). În cursul acestor accidente se observă policitemii (peste 6 000 000 hematii/mm³), leucocitoză (peste 40 000/mm³) și hiperproteinemie, care sînt rezultatul hemoconcentrării (hematocritul atinge 66%). Hipovolemia se observă în stare latentă și în afara acestor accidente și se întîlnește și în alte situații de vasoconstricție prelungită. Șocul postoperator după extirparea feocromocitoamelor se explică prin mărirea bruscă a patului vascular în momentul încetării vasospasmului, înainte de revenirea la normal a volumului sanguin. De altfel, în ultimii ani, de cînd cunoașterea acestui mecanism patogenic a impus tratamentul postoperator cu transfuzii și hidrocortizon, el se întîlnește rar.

În unele cazuri, tabloul clinic este dominat de tulburarea de glicoreglare, mai ales la bolnavi cu antecedente familiale de diabet zaharat. Hazard (243) raportează 30 de observații de feocromocitom cu diabet zaharat de gravitate variabilă, de la forme ușoare pînă la diabet zaharat adevărat, necesitînd 80—100 u. insulină, dificil de echilibrat, rareori cu acidoză și denutriție, fără comă. Tulburarea metabolismului hidrocarbonatelor are drept cauză, pe de o parte, acțiunea directă a catecolaminelor de inhibiție a secreției de insulină, observată experimental la om și animal (94, 449) și în feocromocitom (585). Inhibiția secreției β-celulelor este realizată prin stimularea α-receptorilor simpatici de către epinefrină, efectul fiind abolit de agenți blocanți ai acestor receptori, ca fentolamina. Pe de altă parte, catecolaminele stimulează formarea glucozei prin glicogenoliză, iar eliberarea și utilizarea AGL eliberați din țesutul adipos inhibă utilizarea glucozei. Lipoliza și eliberarea de AGL este mediată prin efect β-adrenergic, fiind inhibată de blocarea acestor receptori cu butoxamină.

Mai rar există cazuri care simulează o afecțiune renală, dar manifestările renale minore sînt comune. Aceasta se observă în forme cu febră, leucocitoză și albuminurie, simulînd o infecție urinară (479). În observația raportată de Rizzuto și colab. (462), bolnava, în vîrstă de 13 ani, prezenta hipertensiune arterială cu modificări de fund de ochi și un sindrom nefrotic. După extirparea unui feocromocitom, sindromul nefrotic a dispărut. Aceiași autori semnalează încă o serie de cazuri simulînd glomerulonefrita cronică. Acești bolnavi pot prezenta albuminurie, azotemie, excreție subnormală a PSP, scăderea capacității de concentrare. Silva și Sommers (510), făcînd biopsii renale în timpul operațiilor în 9 cazuri de feocromocitom, semnalează modificări hipertrofice și degenerative în

arterele mici renale (edem subendotelial, proliferarea intimei), cu interesare mai puțin importantă a arteriolelor și cu hipertrofia și hiperemia glomerulilor. Aceasta, spre deosebire de HAE, în care arteriolele sînt mult mai interesate. Vasoconstricția, scăderea fluxului plasmatic renal, cu anoxia glomerulilor și epiteliului tubular, pot explica proteinuria și lipiduria. Tulburările funcției renale pot fi tranzitorii în cazul HA paroxistice, dar pot deveni persistente în cazul HA permanente. Este inutil de subliniat importanța acestor observații care demonstrează aspectele polimorfe ale feocromocitomului și impun investigația specifică și în cazuri de hipertensiune arterială de etiologie aparent renală.

Desigur, tulburarea funcției renale nu este decît expresia mai pronunțată, în unele cazuri decît în altele, a alterării vasculare generale din această boală. Ca și alte substanțe vasopresoare, catecolaminele produc spasmul musculaturii netede a vaselor, cu acumulare de Na, edem al peretelui, hipertrofie și hiperplazie. În cazul feocromocitomului, tulburarea este multă vreme funcțională (spasm, edem), fiind reversibilă postoperator. În cazuri cu evoluție îndelungată, modificările devin permanente, persistînd HA, crizele anginoase etc. În cazurile cu evoluție lungă, alterarea funcției renale, modificările mari de fund de ochi, cardiomegalia și eventual insuficiența cardiacă realizează un tablou greu de distins de HA malignă.

Experimental, administrarea de epinefrină sau norepinefrină determină la șobolani modificări de importanță variabilă, în funcție de doză, în inimă, ficat și rinichi. Modificările constau în miocardită ușoară sau severă, cu focare de necroză miocardică, hemoragii, edem pulmonar, tromboză, în atriul stîng, focare de necroză în mușchi, rinichi și zonele centrolobulare ale ficatului (255). După întreruperea tratamentului, leziunile merg spre rezoluție. Alți autori au descris modificări în vasele mici și inimă în feocromocitom, asemănătoare cu cele observate la bolnavii tratați cu doze mari de norepinefrină pentru stări de șoc și cu cele observate experimental prin administrarea de catecolamine (280, 562). Este vorba de necroza fibrinoidă a peretelui vascular al arterelor mici, mai ales în miocard. Se descrie vacuolizarea și necroza celulelor musculare ale mediei, procesul mergînd ulterior spre vindecare prin transformarea fibroasă, hialină în unele vase. La aceste leziuni contribuie vasospasmul, tahicardia și hipoxia produse de catecolamine. În cercetările experimentale cu epinefrină domină leziunile vaselor mari, mai ales ale aortei, cu degenerarea fibrelor elastice, proliferare fibroblastică, metacromazie și acumulare de MPZ urmată de calcificări întinse ale mediei (597).

Tumorile sînt mai frecvent benigne, dar 5—10% sînt maligne, metastazînd precoce și extensiv. În 6—10% din cazuri ele sînt multiple, situate în ambele medulosuprarenale. 15% din feocromocitoame sînt extrasuprarenale, cel mai des fiind situate în organul lui Zuckerkandl sau în ganglionii nervoși ai simpaticului lombar sau toracic. Dimensiunile tumorilor sînt foarte variabile, de la 1 cm diametru pînă la tumori mari de cîteva sute de grame. Histologic, constau din insule de celule poliedrice, cu forme neregulate, cu diametrul de 15—45 μ. Citoplasma este abundentă, fin granulară și se colorează specific în galben-brun, cu săruri de crom. Tumorile sînt foarte vascularizate și pot prezenta mici arii hemoragice cu degenerescență și necroză. Conținutul în catecolamine este variabil între 6,7—1 200 μg (normal, circa 8 μg în ambele suprarenale la om).

Diagnosticul clinic trebuie confirmat prin probe de laborator, dintre care singurele specifice sînt dozările de catecolamine și ale metaboliților lor.

Testul la histamină (0,05 mg histamină bază i.v.) este considerat încă de unii drept un test bun de discriminare (398). Se utilizează numai în cazul că TA este sub 170/110 mm Hg și asocierea unui test pozitiv la histamină (creșterea tensiunii diastolice cu peste 50 mm Hg) cu un test negativ la frig este sugestivă pentru diagnostic. Rezultatele fals pozitive nu sînt rare, dar scăderea promptă a TA crescută prin histamină, cu ajutorul unui agent simpaticolitic, este foarte semnificativă. Alte teste de provocare practic abandonate sînt testul la clorură de tetraetilamoniu sau mecolyl. În ultimii ani s-a introdus testul la tiramină (250—500—1 000 mg i.v.) (167), agent care provoacă depleția catecolaminelor. Testul este considerat pozitiv dacă TA crește cu peste 40 mm Hg, dar se citează multe rezultate fals negative. Paton (435) propune un test la agenți blocanți ai β-receptorilor, ca pronetanolul și mai ales propranololul (5 mg injectat i.v. în timp de 5 min.), care crește TA în caz de feocromocitom, deoarece blocarea receptorilor β-adrenergici (vasodilatatori în mușchiul scheletic) face să persiste numai acțiunea epinefrinei asupra α-receptorilor, vasoconstrictori. Testul este negativ la normali sau HAE. Este contraindicat la bolnavi cu semne de insuficiență coronariană și nu este o experiență suficientă pentru a-i aprecia valoarea, ca și pentru ultimul test propus, testul la glucagon, hormon cu efect de eliberare a catecolaminelor și în același timp blocant adrenergic.

Dintre testele cu agenți simpaticolitici amintim pe cele la dibenamină (7,0 mg/kilocorp în 300 ml glucoză 5% perfuzat în timp de o oră), benzodioxan (10—15 mg lent i.v.), dar cel mai utilizat este

testul la fentolamină (regitină), blocant al α-receptorilor simpatici. Fentolamina în doză de 5 mg injectată i.v. în timp de 2 min. scade TA sistolică cu minimum 35 mm Hg și TA diastolică cu minimum

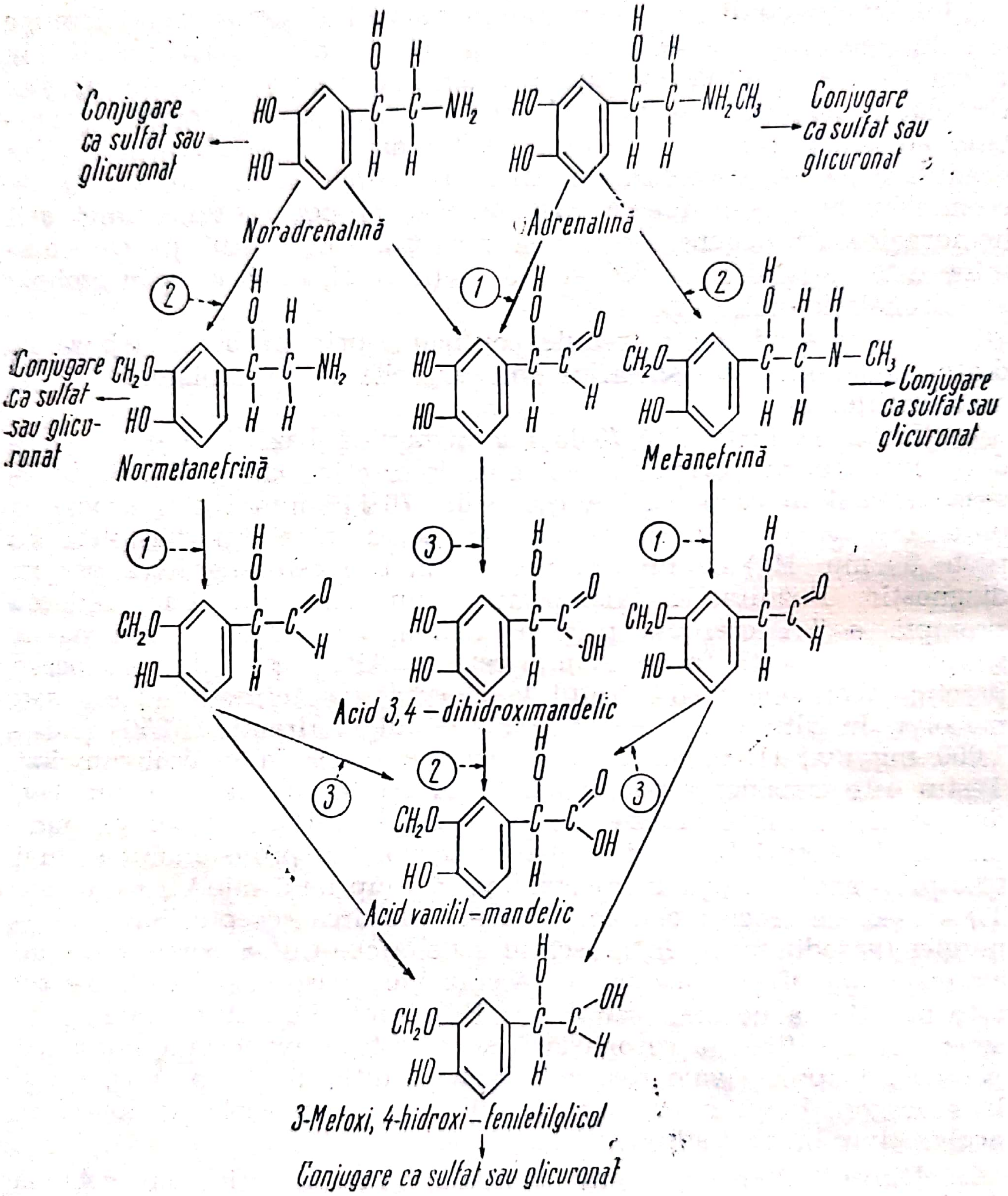


Fig. 4 — Degradarea catecolaminelor (după Mendlowitz, Gitlow, Wolf și Tuckman — Amer., Heart J., 1965, 70, 5, 677)

25 mm Hg în caz de feocromocitom. Testul la regitină dă rar rezultate false, dacă se elimină trei cazuri majore de eroare : 1) tehnica trebuie să fie corectă, bolnavul culcat, cu HA stabilă chiar după puncţie venoasă, nu în paroxism de tensiune, în care rezultatul testului este greu de distins de scăderea spontană care urmează atacului ; 2) insuficienţa renală, în care aminele presoare sînt crescute în sînge prin retenţie, nu prin hipersecreţie (excreţia urinară poate fi chiar scăzută) şi blocarea receptorilor cu regitină poate scădea tensiunea ; 3) medicaţia hipotensoare trebuie întreruptă : barbituricele cel puţin de două zile, clorpromazina şi α-metildopa de 4 zile, guanetidina de 7 zile, reserpina de 14 zile — timp necesar pentru refacerea stocurilor de catecolamine golite de guanetidină şi reserpină sau de inhibiţia sintezei prin α-metildopa.

Cel mai corect diagnostic de laborator îl constituie dozarea catecolaminelor şi metaboliţilor principali (Fig. 4). Pentru aceasta este de asemenea necesară întreruperea medicaţiei hipotensoare şi evaluarea insuficienţei renale, care poate modifica excreţia (eroare în minus). Erorile în plus sînt practic inexistente pentru tehnicile fluorometrice şi biologice. Ele sînt posibile pentru unele metode chimice, care bazîndu-se pe punerea în evidenţă a aminelor orto-difenolice, pot prinde şi precursori din sinteză. Medicamente ca Aludrin, α-metildopa trebuie suprimate, avînd acelaşi spectru fluoroscopic cu catecolaminele. În cazul dozărilor de acid vanililmandelic trebuie suprimată cu două zile înainte ingestia de vanilie, cafea, ceai, banane. Cu metoda fluorometrică (von Euler şi Floding), valorile normale şi patologice sînt reprezentate în tabelul VI.

TABELUL VI

Valorile normale şi patologice ale catecolaminelor

Substanţa dozată	Eliminări în 24 de ore normale	Eliminări în 24 de ore patologice
NE + E (libere şi conjugate)	30—100 γ	500—3 000 γ
Normetanefrină + metanefrină	0,62±0,28 mg	2—10 mg
Acid vanililmandelic	3,7 ± 1 mg	7—80 mg

Cu aceste metode, mai ales dacă se utilizează două sau trei, practic, nu se poate rata diagnosticul. Cea mai fidelă pare să fie dozarea metoxiderivaţilor (normetanefrină+metanefrină) şi a acidului vanililmandelic (123, 398, 495, 595).

Secreția zilnică a tumorilor este apreciată de Crout și Sjoerdsma la 150—725 mg pe zi (126). Într-un studiu foarte interesant, acești autori arată că polimorfismul atît de mare al sindromului ține de ritmul foarte variabil al *turnover*-ului catecolaminelor. Ei observă în mare două categorii de tumori : unele mici (sub 50 g), cu *turnover* rapid (68 ± 16% din stocul total fiind înlocuit zilnic), care aruncă permanent cantități mari de catecolamine în circulație ; altele mari (peste 50 g), cu un *turnover* lent (8,1 ± 2,4% din stoc refăcut zilnic), în care 95% din catecolaminele sintetizate sînt inactivate în tumoare, fără a intra în circulație, ceea ce explică detectarea tumorilor numai cînd ating dimensiuni care permit o secreție suficient de mare pentru a da fenomene clinice. Doi dintre bolnavii din seria lui Morhead, ambii fără hipertensiune arterială, aveau tumori mari, confirmînd acest punct de vedere. Aceste caractere ale tumorilor, care bineînțeles nu sînt absolute, existînd și forme intermediare, țin de echipamentul enzimatic al celulelor, de capacitatea de legare a granulelor proteice, care pare a fi scăzută în feocromocitom prin scăderea ATP. În tumorile maligne se pot evidenția precursori sau compuși patologici. Excreția de cantități mari de acid homovanilic indică particularități histologice (asemănarea cu tumorile crestei neurale), dar nu malignitate. Odată stabilit diagnosticul de feocromocitom, se pune problema grea a diagnosticului sediului tumorii. Retropneumoperitoneul dă erori în minus, cam în 25% din cazuri, chiar dacă este efectuat cu tomografii și urografie intravenoasă. Nu sînt vizibile tumorile mici, intrasuprarenale, neexpansive și, bineînțeles, cele situate în afara suprarenalei, în regiunea preaortică, abdominală sau lombară, intratoracală etc. Bineînțeles că imaginile altor tumori (corticosuprarenale, tumori renale) cu HA dau imagini pozitive, care sînt greu de distins de feocromocitom (377). În caz de feocromocitom extrasuprarenal, simptomele de vecinătate orientează asupra situației tumorii. Cazuri excepționale, ca asocierea unui feocromocitom cu stenoza arterei renale, sînt probleme de diagnostic aproape insolubile. Arteriografia este o metodă bună, punînd în evidență tumorile suprarenale, extrasuprarenale sau multiple, dar nu poate evidenția micile tumori slab vascularizate și are un oarecare risc. Utilitatea diferitelor teste folosite în diagnosticul feocromocitomului se poate vedea în tabelul VII.

Tratamentul este chirurgical, cu pregătire preoperatorie și tehnică adecvată, care a diminuat apreciabil riscul operator. În caz de localizări extrasuprarenale pot fi necesare mai multe intervenții. Postoperator dispar tulburările funcționale și TA revine la normal în 3/4 din cazuri. Dacă HA a durat multă vreme, cu leziuni

organice vasculare mai ales în formele cu HA permanentă, HA persistă, ca și semnele de insuficență coronariană. Pot persista de asemenea tulburări ale metabolismului glucidic. Recidivele sînt rare.

TABELUL VII

Frecvența testelor pozitive în diagnosticul feocromocitomului

Testele	%
Fentolamină	93
Histamină	78
Testul la frig	22
Catecolamine și metaboliți	100
Pielograma i.v.	56
Retropneumoperitoneu	63
Angionefrotomograma	67
Aortografia	25

Engelman și Sjoerdsma (168) raportează 4 cazuri de feocromocitom inoperabil (3 maligne cu metastaze întinse și unul cu insuficiență cardiacă gravă) tratate medical cu fenoxibenzamin (dibenzylin) 40 mg × 2 pe zi, medicament simpatolitic. Tratamentul a dus la dispariția atacurilor de HA și stabilizarea TA la cifre normale. În cazul cu insuficiență cardiacă, ameliorarea a fost atît de importantă, încît a permis operația. Autorii sugerează utilizarea inhibitorilor sintezei catecolaminelor ca tratament în astfel de cazuri. Recent s-a încercat aplicarea blocanților de β- și α-receptori, de asemenea cu rezultate bune (452). Prognosticul depinde de precocitatea tratamentului și deci de gradul organicizării leziunilor vasculare, la care contribuie și efectul trombogen al catecolaminelor (183).

HIPERTENSIUNEA ÎN ALTE BOLI ENDOCRINE

Celelalte boli endocrine pun rareori probleme de diagnostic diferențial cu HA. În acromegalie, incidența HA diastolică peste 100 mm Hg ar fi de 34%, după Balzer și Mc Cullagh (cit. de 448), ca și din statistica Institutului de endocrinologie C. I. Parhon. Popovici și Săhleanu (448) o atribuie unei componente hipercorticosuprarenale. Probabil contribuie și creșterea volumului-bătaie prin mărirea inimii, creșterea spațiului extracelular și a spațiului de Na, caracteristice bolii, precum și ateroscleroza — semnalată

de unii — consecință poate a creșterii permanente a concentrației de AGL plasmatici și a efectelor STH asupra metabolismului MPZ.

Bineînțeles, diagnosticul diferențial nu pune probleme în hipertiroidie, în care creșterea TA sistolice din cauza creșterii debitului-minut al inimii este însoțită de scăderea TA diastolice prin vasodilatație periferică.

În mixedem, HA se întîlnește în 26% din cazuri (19). Popovici și Săhleanu interpretează HA în mixedem ca un rezultat al creșterii rezistenței periferice, fenomen compensator față de scăderea debitului cardiac. În faza funcțională, HA este reversibilă prin tratament, dar ea devine permanentă după organicizarea prin ateroscleroză, în general după 10 ani de evoluție a bolii.

Amintim că unele cercetări sugerează un rol al tiroidei în HA. Schroeder (citat de 448) a semnalat prezența simptomelor de hipertiroidie la 11 din 103 cazuri cu HA malignă, iar alți autori găsesc metabolismul bazal și radioiodocaptarea tiroidiană crescută la o mare parte din bolnavii cu HA incipientă. Tratamentul antitiroidian (cu propiltiouracil sau metimazol), previne instalarea HA sau scade valorile HA produse prin incapsularea rinichiului cu latex (186). Clinic, Perera comunică o serie de cazuri de HA malignă în care a obținut rezultate bune cu tratament antitiroidian (439).

HIPOTENSIUNEA ARTERIALĂ

În ceea ce privește rolul factorilor endocrini în hipotensiunea arterială, acesta este bine demonstrat. Boala Addison este exemplul tipic de hipotensiune de cauză endocrină. Bineînțeles, diagnosticul nu este dificil. Probleme poate pune insuficiența hipofizară, boală relativ rară și mai puțin cunoscută. În această boală, hipotensiunea arterială este mai puțin severă decît în boala Addison, deoarece secreția de aldosteron este păstrată, ea nefiind dependentă decît în mică măsură de ACTH. Complicația cea mai gravă și mai obișnuită este coma hipoglicemică, deoarece lipsesc toți factorii hiperglicemianți (STH, hormoni suprarenali, hormoni tiroidieni), secreția de insulină fiind numai puțin scăzută. Diagnosticul se face pe baza asocierii semnelor de insuficiență gonadică, tiroidiană și suprarenală.

Luft și von Euler (350), confirmați de alți autori (253), au găsit anomalii de excreție a catecolaminelor în sindromul de hipotensiune ortostatică descris de Bradbury și Eggleston. Funcția corticosuprarenală este normală în acest sindrom (1) (336). La indivizii cu hipotensiune posturală, ortostatismul nu crește excreția de

catecolamine, dar nici de renină și aldosteron. Creșterea reninei și a aldosteronului este restabilită de perfuzia de norepinefrină, ceea ce face pe Gordon și colaboratorii săi (222) să creadă că defectul constă în lipsa unei activități simpatice reflexe adecvate la acumularea de sînge în picioare în ortostatism.

ULCERELE GASTRO-DUODENALE

Interferența funcțiilor endocrine cu secreția gastrică și apariția ulcerului este bine demonstrată. Experimental, hipofizectomia protejează animalul de ulcerul provocat prin tratament cu glucocorticoizi. STH crește secreția gastrică, dar inhibă și mai mult producerea ulcerelor, probabil prin stimularea secreției de mucus și a proliferării țesutului conjunctiv.

Ulcerațiile gastrice provocate de *corticosteroizi* nu pun probleme de diagnostic, deoarece anamneza informează despre boala de fond și natura tratamentelor făcute. Ele pun însă interesante probleme de patogenie.

Asupra funcțiilor gastrice normale, ACTH și cortizolul au efecte nete de stimulare : cresc sensibilitatea celulelor parietale la diferiți stimuli fiziologici, stimulează proliferarea acestor celule și activitatea lor secretorie, crescînd volumul secreției și concentrația de acid clorhidric. Răspunsul la stimularea maximală cu histamină este de asemenea crescut (124) și, după unii, crește și secreția de pepsină. În același timp, scade secreția și modifică compoziția mucusului gastric. Cortizolul crește și eliberarea de histamină în mucoasa gastrică. Un element important este și creșterea secreției interdigestive fără perioade de repaus (179). Stimularea proliferării celulelor gastrice sub influența corticosteroizilor a fost observată și în anemia pernicioasă.

Funcția suprarenală la bolnavii cu ulcer gastric a fost găsită normală. În faza acută, dureroasă, a bolii se semnalează mici creșteri nespecifice ale 17-OHCS plasmatici și urinari, cu scăderea 17-CS, hormoni anabolizanți (480). Reactivitatea la ACTH a suprarenalei ar fi crescută în aceste faze acute și chiar în faza preulceroasă a bolii (539). Suprarenalectomia scade numărul și dimensiunile ulcerațiilor gastrice produse cu diferite metode experimentale. În boala Addison netratată, anaclorhidria gastrică este regula, ca și la animalul suprarenalectomizat, iar ulcerul pare a fi rar (124), dar bolnavii pot dezvolta ulcere grave la tratamentul cu cortizol în doze fiziologice.

În boala Cushing, deși concentrațiile de cortizol circulant sînt foarte mari și hipersecreția cu hiperaciditate gastrică este frecventă, ulcerul este rar, după unii chiar mai rar decît în populația generală.

În cursul corticoterapiei, ulcerațiile digestive interesează mai ales stomacul în zona pilorică, prepilorică și frecvent marea curbură, sediu rar al ulcerului obișnuit. Mai rar, ulcerul este duodenal și încă și mai rar interesează intestinul subțire sau colonul. În mod excepțional s-au semnalat necroze acute, întinse ale intestinului subțire sau colonului, în special în colita ulceroasă. Spre deosebire de boala ulceroasă, ulcerațiile produse de steroizi afectează în mod egal ambele sexe. Frecvența ulcerului este de 11—31% la bolnavii tratați cu corticosteroizi (față de 5,8% la bărbați și 1,9% la femei, în populația generală). Procentul este mai mare în statisticile autorilor care au urmărit bolnavii radiologic (340, 463) și mai mic în cele în care s-au luat în considerare numai simptomele subiective. Aceasta din cauză că multe din aceste ulcerații sînt practic lipsite de simptomatologie subiectivă.

S-au descris toate formele de leziuni și ulcerații gastro-duodenale în cursul corticoterapiei, de la ulcerul clasic (197) pînă la sufuziuni hemoragice cu aspect peteșial, focare infarctizate și hemoragice ale mucoasei, cu ulcerații de profunzime variabilă și ulcer acut cortizonic, frecvent asociat cu hemoragii și perforații. Exulcerațiile necrotice pot interesa numai mucoasa, pot atinge muscularа mucoasei, submucoasa sau musculoasa. Ele au margini nete, fără inflamație, reacție fibroasă sau scleroză, au o tendință accentuată la sîngerare și perforație. Excepțional pot coexista diferite tipuri de ulcerații la același bolnav, sugerînd că ar fi diferite stadii lezionale.

Deosebirea față de frecvența din boala Cushing și localizarea neobișnuită pe marea curbură, în punctul decliv al stomacului, care se observă și în cazul altor ulcere medicamentoase, face să se bănuiască un efect local, prin contactul cu mucoasa, pe lîngă stimularea secreției acide, inhibiția mucusului și efectele generale cunoscute antianabolice și antiinflamatorii.

Incidența maximă a ulcerațiilor provocate de corticoterapie pare a fi în poliartrita reumatică (PR), boală în care ulcerul este de două ori mai frecvent decît în populația generală (12,2% față de 4,5%), indiferent de tratamentele urmate. Totuși, tratamentul cu steroizi crește frecvența ulcerului gastric chiar în PR, pînă la 31%. Natura steroidului utilizat nu are importanță, dar doza și durata par să influențeze apariția ulcerului, ca și asocierea cu alte medicamente ulcerogene (fenilbutazonă, aspirină).

În toate cazurile, ulcerul steroid se vindecă repede la întreruperea tratamentului.

Secreția gastrică este stimulată de *insulină*, proporțional cu doza și inhibată de glucagon. De altfel, frecvența ulcerului este mare în *adenomul insular*. O legătură cu *hormonii sexuali* a fost sugerată de predominanța bolii la bărbații tineri, dar aceasta se poate explica și pe baze genetice. Secreția de acid clorhidric gastric este mai mare la bărbat, la care scade cu vîrsta, cînd și frecvența ulcerului diminuă. Sarvanov (480) a găsit o scădere semnificativă a estrogenilor la femeile cu ulcere gastro-duodenale. În ulcerul experimental se confirmă efectul protector al estrogenilor, care se explică probabil prin acțiunea trofică asupra peretelui vascular și a substanței fundamentale perivasculare. Încercări de tratament cu estrogeni în ulcerul duodenal, cu rezultate bune (vindecare clinică și radiologică de două ori mai frecventă decît în grupul de control, la o serie de bolnavi urmăriți timp de 5 ani) nu sînt totuși argumente suficiente pentru instituirea acestui tratament cu efecte neplăcute secundare la bărbați, dar poate constitui un tratament adjuvant în cazurile de ulcer la femei cu insuficiență ovariană sau postclimacteriu (551).

Probleme de diagnostic în cazul ulcerelor gastro-duodenale pun în special ulcerele din hiperparatiroidismul primar și din sindromul Zollinger-Ellison.

În *hiperparatiroidismul* primar, ulcerul gastric și duodenal se întîlnește cu o frecvență de 12—33% la bărbați și de 5% la femei (284). În această boală, bolnavii au numeroase acuze digestive: balonare, greață, dureri abdominale, diaree, constipație. Excepțional, se citează cazuri grave cu perforații în cursul unei crize acute de hiperparatiroidism.

Ward și colab. (576) găsesc secreția gastrică crescută la 5 din 9 bolnavi cu hiperparatiroidism și revenirea la normal după operație. Într-un studiu cvasiexperimental (32), la bolnavi cu hiperparatiroidism primar cu ulcer duodenal se găsește creșterea secreției bazale de pepsină și acid clorhidric și scăderea rapidă după extirparea adenomului. Postoperator, perfuzia de calciu crește masiv secreția gastrică de acid clorhidric și pepsină la nivelurile dinainte de operație. La 12 indivizi normali, hipercalcemia realizată prin perfuzie de calciu crește volumul sucului gastric, concentrația de acid clorhidric și pepsină. Stimularea secreției este inferioară celei obținute prin histamină. Secreția maximală la histamină nu este influențată de hipercalcemie.

O incidență ridicată a ulcerului se observă și în alte sindroame hipercalcemice, ca hipervitaminoza D, sindromul de lapte și alcaline, sarcoidoza.

Administrarea de parathormon la om crește secreția gastrică, producția de acid clorhidric și pepsină ; aceeași creștere a volumului și secreției gastrice se observă și în hipercalcemia experimentală prin hipervitaminoză D. Deci, stimularea secreției celulelor parietale prin hipercalcemie este indiscutabilă și acesta este principalul element în patogenia ulcerului hiperparatiroidian. Contribuie însă și efectul de depolimerizare a mucopolizaharidelor din mucoasa gastrică și alterarea compoziției mucusului protector prin efectul general asupra acestor compuși, exercitat de parathormon și asupra altor țesuturi (oase, tendoane etc.).

Desigur, hiperparatiroidismul este o boală rară, dar este util să fie luat în considerare acest diagnostic, în cazurile de ulcere atipice și rezistente la tratament. Frame și Haubrich (184), investigînd sistematic pentru hiperparatiroidism un grup de 300 de bolnavi de ulcer, găsesc o proporție de 1,3% hiperparatiroidism primar confirmat operator. O proporție asemănătoare se găsește și în alte cercetări. Examene necroptice la ulceroși nu au demonstrat modificări paratiroidiene.

Diagnosticul este important, deoarece ulcerul se vindecă după extirparea adenomului paratiroidian. Diagnosticul este dificil în cazurile în care hiperparatiroidismul se manifestă exclusiv prin prezența ulcerului și eventual a unei osteoporoze difuze. Existența în anamneză sau la examen de calculi renali, calcinoză renală, poliurie, astenie neuromusculară, dureri osoase, chisturi și fracturi facilitează diagnosticul. Asocierea ulcer-calculoză renală este sugestivă pentru diagnosticul de hiperparatiroidism primar, dar se întîlnește și în afara lui. În cazurile monosimptomatice, diagnosticul este sugerat de ulcer necomplicat, însoțit de anorexie, greață intensă, vărsături, simptome rare în ulcerul simplu, dar frecvente în hiperparatiroidism, din cauza hipercalcemiei. Tratamentele obișnuite agravează ulcerul paratiroidian, deoarece laptele crește calcemia, iar neutralizantele neresorbabile ale secreției gastrice scad absorbția de fosfor. Recidiva ulcerului la un alt nivel al tractului digestiv sugerează de asemenea o bază endocrină și necesită investigația.

Investigațiile trebuie făcute după întreruperea oricărui tratament și la regim normal, deoarece ingestia de lapte, alcaline și geluri de aluminiu falsifică rezultatele, dînd hipercalcemii și hipofosforemii. Cele mai utile teste sînt dozările repetate ale calciului și fosforului în sînge și urină. Hipercalcemia (peste 11 mg%) pare a fi cel mai fidel, mai bun decît hipofosforemia (sub 3 mg%),

hipercalciuria (peste 200 mg în 24 de ore la o ingestie de calciu sub 150 mg), hiperfosfaturia, scăderea reabsorbției tubulare de fosfor și creșterea *clearance*-ului de fosfor. Hipercalcemia pune probleme de diagnostic diferențial cu diferite sindroame cu hipercalcemie. Hipofosforemia prin scăderea absorbției intestinale datorită gelurilor de aluminiu neresorbabile se însoțește de scăderea marcată a fosforuriei, dar aceasta se poate întîlni și în hiperparatiroidismul primar, în momentul în care apare insuficiența renală.

Apariția ulcerului gastro-duodenal în hiperparatiroidismul primar a pus problema participării parathormonului la etiopatogenia bolii ulceroase. Frame și Haubrich, confirmați de alți autori, găsesc o scădere a reabsorbției tubulare și creșterea *clearance*-ului de fosfor la unii dintre bolnavii de ulcer, deși celelalte teste erau normale în aceste cazuri. Desigur, aceste date sînt cu totul insuficiente pentru a afirma existența unei hiperfuncții paratiroidiene în boala ulceroasă, foarte puțin probabilă după evoluția majorității acestor bolnavi.

O boală rară care pune probleme complexe de diagnostic cu boala ulceroasă este *sindromul Zollinger-Ellison* (601). Boala se caracterizează prin prezența unei mari hipersecreții gastrice, cu ulcere gastro-duodeno-jejunale, deseori multiple sau recidivante, cu evoluție fulminantă uneori și diaree. Etiologia este tumorală. Este vorba de tumori maligne sau benigne de celule insulare pancreatice, care secretă o substanță similară cu gastrina.

Într-o revistă recentă a peste 250 de cazuri din acest sindrom (164) se constată că 49% au murit din cauza unei complicații a ulcerelor recidivante : hemoragie, perforație cu peritonită. Simptomele cele mai comune sînt durerea legată de ulcer (4 din 5 cazuri) și diareea în 50% din cazuri. Ulcerațiile sînt mai rar în stomac și frecvent în duodenul distal sau jejunul proximal și deseori sînt multiple. Trei sferturi din ulcerele primare nu erau anormal localizate, ceea ce bineînțeles face diagnosticul dificil. În caz de localizare pe esofag sau jejun, suspiciunea de sindrom Zollinger-Ellison este mai mare. Diagnosticul este sugerat de cazurile de ulcer rezistente la tratament, gigante, recidivante, multiple, cu sediu atipic și mai ales în cele care se însoțesc de diaree. După Zollinger și Grant (602), 11% din ulcerele peptice recidivante sînt sindroame Zollinger-Ellison. Hipersecreția gastrică trebuie confirmată prin tubaj, care arată o secreție spontană foarte mare (2 000—3 000 ml/12 ore), cu creșterea secreției bazale de acid clorhidric care egalează răspunsul maxim la histamină, caracter cvasipatognomonic pentru acest sindrom. Raportul dintre secreția acidă și secreția peptică este de asemenea util, fiind net în favoarea secreției acide, în sindromul

Zollinger-Ellison (62). Gastroscopia arată hiperplazia electivă a glandelor fundice. Uneori sindromul se însoţeşte de hipertrofia gigantă a pliurilor mucoasei gastrice (sindrom Ménètrier). Diareea se explică prin secreţia mare acidă, cu pH duodenal scăzut, care prin inactivarea lipazei poate da şi steatoree. Mucoasa intestinului subţire apare îngroşată, neregulată, iar lumenul dilatat. Biopsia mucoasei jejunale efectuată într-un caz a arătat leziuni care au dispărut postoperator.

Recent s-au completat posibilităţile de diagnostic (radiologic, arteriografic) cu dozarea în lichidele biologice (sînge, urină, suc gastric) a substanţei secretagoge similară gastrinei, secretată de tumoare (62, 499). Existenţa unui factor umoral stimulator al secreţiei gastrice a fost bănuită încă de la început de autorii care au descris sindromul. Ea a fost demonstrată de Gregory şi colab. (227), care au extras dintr-o tumoare extirpată operator de la un bolnav cu sindrom Zollinger-Ellison o substanţă care se comporta, în ceea ce priveşte stimularea secreţiei gastrice, întocmai ca gastrina şi diferit de histamină. Substanţa nu se găseşte în pancreasul normal (probabil nu este în cantitate suficientă), dar poate fi extrasă din pancreasul cu atrofie experimentală a ţesutului exocrin, în fibroza pancreasului sau alte leziuni severe cu distrugerea acinilor, în care concentraţia de ţesut insular este crescută. De altfel, în pancreatita cronică incidenţa ulcerului este mai mare decît în populaţia generală (15%), ca şi în fibroza chistică a pancreasului (600).

Tumorile sînt de obicei localizate în pancreas, mai ales în regiunea capului pancreasului, dar uneori sînt situate în peretele duodenal sau în regiunea hilului hepatic. În 25% din cazuri sînt adenoame multiple. Două treimi dintre aceste tumori sînt maligne şi în momentul diagnosticului sînt deseori în stadiul de metastaze (mai ales în ficat) (602). Tumoarea este formată din celule insulare care nu sînt celule β, nici α, ci de un al treilea tip. Ele s-ar forma din epiteliul a ceea ce se numeşte „organ insular canalicular“, celule cu o mare potenţă evolutivă. Aceasta ar explica şi prezenţa unor forme de sindrom Zollinger-Ellison asociate cu hipoglicemie. O parte din sindroame se realizează printr-o hipersecreţie difuză, din celulele insulare hiperplaziate, fără individualizarea adenomului.

Tratamentul conservator se poate încerca în cazurile avansate, în care prezenţa metastazelor este sigură. Secreţia gastrică poate fi inhibată de tratamentul cu substanţe anticolinergice.

Tratamentul de elecţie rămîne cel chirurgical. În cazurile în care este posibilă extirparea tumorii, aceasta este bine-înţeles indicată. Pentru siguranţă însă, se recomandă gastrectomia totală (600), pentru a evita recidiva ulcerelor care dau cea mai mare mortali-

tate și deoarece prezența adenoamelor multiple sau a metastazelor nu poate fi totdeauna exclusă. Gastrectomia totală este cu atît mai indicată, cu cît evoluția spontană a bolii este lungă, notîndu-se supraviețuiri de peste 10 ani, chiar în cazurile diagnosticate în stadiul de metastaze (600).

În ultimii ani s-a individualizat un nou sindrom, diferit de sindromul Zollinger-Ellison, din care s-au descris pînă acum circa 15 cazuri (367). S-a constatat că 7% din bolnavii suspectați de sindrom Zollinger-Ellison prezintă diarei cronice, apoase, profuze, fără steatoree, fără hipersecreție gastrică, chiar cu hiposecreție și anaciditate și fără ulcere vizibile radiologic. Diareile incoercibile, abundente, duc la hipokaliemie cu paralizii hipokaliemice, hiponatremie, deshidratare, cu fenomene psihice acute și colaps uneori mortal. Cauza pare a fi un alt tip de secreție a acestor tumori pancreatice, cu celule diferite de celulele α și β, care ar stimula motilitatea sau secreția intestinului subțire, ducînd la pierderea de lichide, proteine și electroliți. Pînă acum, încercările de a extrage o asemenea substanță din tumorile extirpate au fost negative (367).

De notat că multe din cazurile de adenom pancreatic cu sindrom Zollinger-Ellison sau cu diaree cu hipokaliemie se însoțesc de curbe de hiperglicemie de tip diabetic, explicată de unii autori prin compresia pe care o exercită tumoarea asupra insulelor pancreatice. Descrierea recentă a unei tumori pancreatice cu celule α, care secreta glucagon (identificat imunochimic în sîngele bolnavei și în tumoare) și care se manifesta clinic ca un diabet ușor cu erupție cutanată eczematoasă, pune problema unor tumori cu secreție mixtă (368).

Sînt deci individualizate astăzi patru feluri de tumori secretante ale insulelor pancreatice: insulinomul cu celule β cu sindrom hipoglicemic; tumoarea cu celule α, secretînd glucagon; sindromul Zollinger-Ellison cu tumoare secretînd gastrină și sindromul cu diaree și hipokaliemie.

Atît insulinomul, cît mai ales ultimele două sindroame se însoțesc, într-o mare proporție de cazuri (20—37%), de tumori ale altor glande endocrine, mai ales ale paratiroidelor și hipofizei. Pe cazurile necroptice, procentul este chiar mai mare. Acest sindrom, denumit adenomatoză endocrină multiplă (584), este o boală determinată genetic în care se găsesc, în aceeași familie, cazuri de adenoame sau hiperplazii ale glandelor endocrine izolate sau asociate la același bolnav: adenoame hipofizare, paratiroidiene, pancreatice (cu hipoglicemie sau sindrom Zollinger-Ellison), mai rar tiroidiene și suprarenale. Adenoamele pot fi hiperfuncționale sau nefuncționale. În unele cazuri se asociază tumori carcinoide (bronșice sau

intestinale), lipoame, sindrom Ménètrier, adenoame viloase ale colonului. 40% dintre bolnavii cu adenomatoză endocrină multiplă au ulcer peptic și 20% dintre ei simptome de sindrom Zollinger-Ellison. În familiile acestor bolnavi, incidența ulcerului este de asemenea foare mare, ulcerul se moștenește ca o dominantă autosomală, cu expresivitate variabilă, penetranță mare și pleiotropism.

În concluzie, posibilitatea unei boli endocrine subiacente trebuie evocată în prezența ulcerelor rezistente la tratament, recidivante sau atipice.

PANCREATITA

Hiperparatiroidismul mai pune internistului o problemă dificil de rezolvat, aceea a pancreatitei. Asocierea celor două boli se notează în 9—34% din cazuri, frecvența fiind mai mare în seriile mai recent comunicate (125, 189, 346).

Pancreatita poate debuta brusc, în o treime din cazurile cunoscute, fără ca anterior să se fi manifestat în vreun fel, deși este totdeauna vorba de un proces cronic cu calcifiere pancreatică vizibilă radiologic și mult mai rar cu calculoză pancreatică în canalicul. Calcificările sînt totdeauna depuse intraductal, obstruînd canaliculele. În altă treime din cazuri este vorba de o formă clinică cu alură cronică de la început. Pancreatita acută poate apărea în criza paratireotoxică, în care caz agravează prognosticul foarte sever al acestei complicații (189).

Semnele clinice sînt cele obișnuite în pancreatita comună: dureri abdominale, greață, vărsături. Amilaza serică este crescută, testul la secretină arată scăderea importantă a concentrației de bicarbonat în sucul pancreatic, al cărui volum este normal sau la limită (324). Patogenia sindromului este explicabilă în primul rînd prin depunerea aberantă de calciu, obișnuită și în alte boli cu calcemie mare și observată și în alte țesuturi (rinichi, stomac, articulații etc.). Importanța hipercalcemiei ca agent etiologic în pancreatita hiperparatiroidiană este susținută de faptul că pancreatita acută a fost descrisă și în alte sindroame care se însoțesc de hipercalcemie, ca mielomul multiplu sau intoxicația cu vitamină D. Totuși, sînt cazuri în care calcifierile nu sînt vizibile radiologic, iar experimental, la șobolan, injectarea de săruri de calciu în canalul pancreatic produce o pancreatită hemoragică severă, cu mare mortalitate, deși cantitatea de calciu injectată este insuficientă pentru a precipita și produce leziuni mecanice (231).

Cum pancreatita este cu atît mai gravă cu cît sarea de calciu injectată este mai ionizabilă, se crede că ionii de calciu induc leziuni pancreatice activînd proenzimele proteolitice sau blocînd inhibitorii enzimatici ai tripsinei proprii țesutului (231, 346). Într-o altă interpretare, calciul ar precipita în țesuturi sensibilizate, în sensul fenomenului de calcifilaxie descris de Selye.

Diagnosticul nu este dificil dacă sindromul de hiperparatiroidism este evident (boală osoasă, litiază renală, ulcer etc.), dar el poate fi foarte greu în puseurile acute în care, ca în orice exacerbare a unei pancreatite cronice, calcemia scade, falsificînd tabloul sanguin și ducînd la un diagnostic eronat. Unele din cazuri au fost diagnosticate corect, după ani de dureri abdominale neprecizate, cu episoade de pancreatită recurentă. Practic, în orice pancreatită și mai ales în cele recidivante, bolnavul trebuie investigat pentru posibilitatea, rară, a unei pancreatite hiperparatiroidiene. Diagnosticul este foarte important, deoarece mortalitatea în cazurile netratate este mare (43—64%), iar în cazurile în care s-a extirpat adenomul paratiroidian, evoluția pancreatitei este excelentă : dispariția durerilor și ameliorarea pînă la normalizare a funcțiilor digestive.

Diagnosticul de pancreatită trebuie evocat și în fața unor dureri abdominale apărute la bolnavi în curs de corticoterapie, caz în care, obișnuit, oricine se gîndește mai curînd la o complicație a unui ulcer ignorat. Carone și Liebow (91) au semnalat prezența unor leziuni histologice de pancreatită acută, cu necroza grăsimii peripancreatice la 16 din 54 de bolnavi morți în timpul tratamentelor cu ACTH și corticosteroizi. Într-un grup de vîrstă corespunzătoare și boli asemănătoare, netratați cu corticosteroizi, nu se pot pune în evidență leziuni similare decît în două cazuri. Nelp (409) semnalează mai multe cazuri din literatură și raportează 6 cazuri proprii de pancreatită acută, clinic manifestă, asociată cu corticoterapia. În 12 din 14 cazuri diagnosticul a fost făcut la explorarea chirurgicală sau necroptic și 10 au fost fatale, pancreatita fiind cauza morții. Diagnosticul clinic a fost pus numai în rare cazuri (482).

Experimental, la cîine, suprarenalectomia scade masiv volumul sucului pancreatic, ca și concentrarea și debitul de amilază (547). În boala Addison s-au semnalat cazuri de steatoree prin insuficiență pancreatică. Administrarea de doze mari de cortizon intramuscular la iepuri induce alterări pancreatice, necroză peripancreatică și creșterea amilazei serice. Asupra secreției pancreatice, rezultatele administrării experimentale de corticosteroizi sînt contradictorii (547).

În aceste condiții este hazardat să se emită ipoteze asupra patogeniei pancreatitei steroidiene (în care, probabil, efectul cata-

bolizant proteic al steroizilor are cel mai mare rol), dar această complicație merită a fi reținută ca o problemă de diagnostic diferențial.

ANEMII ȘI ALTE TULBURĂRI ALE HEMATOPOIEZEI

Modificările sanguine caracteristice în cîteva boli endocrine au inițiat cercetări care au dus la concluzii interesante în ceea ce privește integrarea endocrină a hematopoiezei (262). Vom discuta aspectele legate de diagnosticul cu bolile de sînge și de tratamentele hormonale în aceste boli.

Anemia cu scăderea numărului eritrocitelor și a hemoglobinei este un semn obișnuit în *insuficiența hipofizară*. Anemia este normocitară sau moderat macrocitară, normo- sau hipocromă, și de obicei nu este foarte severă. Sideremia este normală, iar reticulocitoza scăzută. Mult mai rar se observă anemii macrocitare și hipercrome, dar — deși aproape toți bolnavii au anaclorhidrie gastrică — măduva nu prezintă transformare megaloblastică. Există totuși observații mai vechi, bine documentate, care susțin o transformare în anemie pernicioasă. În insuficiența hipofizară, măduva apare de obicei cu o populație celulară săracă, cu aspecte de hipoplazie marcată, pînă la aplazie și transformare grasă. De altfel, leucopenia nu este rară (2 500—3 000 leucocite/mm^3) și există cazuri de pancitopenie. Obișnuit, formula leucocitară prezintă o limfocitoză relativă, cu eozinofilie (peste 5%) explicabilă prin insuficiență suprarenală. Anemia posthipofizectomie este reproductibilă experimental. Hipofizectomia la cîine scade masa eritrocitară (cu 52%), volumul plasmatic (cu 42%) și concentrația hemoglobinei (cu 56%) (64). Timpul de supraviețuire al hematiilor nu este modificat, dar *turnover*-ul fierului plasmatic scade cu 53%, ca și captarea fierului marcat în măduva osoasă și absorbția intestinală a fierului. Cauza anemiei este în special carența secundară de hormoni tiroidieni, androgeni și suprarenali, dar este probabil și un rol al STH și ACTH. Un rol important revine carenței proteice, urmarea anorexiei și lipsei de alimentație, care se observă atît la om, cît și la animal. Cum anemia experimentală se corectează prompt cu extracte hipofizare care pot induce chiar poliglobulie, s-a presupus existența unui factor hipofizar eritropoietic, care însă nu a fost demonstrat. Hipofizectomia se însoțește de modificări ale coagulării și mai ales ale fibrinolizei (scădere marcată a puterii fibrinolitice a plasmei, care se corectează cu extracte hipofizare). Diagnosticul de anemie hipofizară se pune pe baza prezenței semnelor de insu-

ficienţă gonadică (amenoree cu suprainvoluţie uterină, atrofie mamară, atrofie genitală, impotenţă la bărbat) asociată cu semne de insuficienţă tiroidiană (mai puţin accentuate decît în mixedemul periferic) şi grade variabile de insuficienţă suprarenală, evident fără pigmentaţie. Odată stabilit diagnosticul, trebuie căutată etiologia bolii. Cel mai des aceasta este consecinţa necrozei hipofizare *post partum*. Unele cazuri sînt pricinuite de tumori distructive selare sau supraselare, mai rar de inflamaţii ale regiunii. Tratamentul de substituţie cu hormoni tiroidieni şi sexuali (androgeni) asociaţi cu hormoni suprarenali şi regim bogat în proteine corectează foarte bine anemia, dar la orice întrerupere a tratamentului, aceasta reapare. STH singur nu poate corecta anemia.

În *mixedem*, 2/3 din bolnavi prezintă diferite grade de anemie (1 234). Volumul plasmatic şi masa eritrocitară sînt scăzute, volumul sanguin fiind scăzut în general. Anemia este de obicei moderată, dar hemoglobina poate fi scăzută pînă la 8—9 g la 100 ml. Clinic, bolnavii sînt de obicei palizi, cel mai des de o culoare galbenă asemănătoare celei din anemia Biermer, deşi bilirubina este normală. Se pot auzi sufluri anemice la inimă. Peste 50% din bolnavii de mixedem au anaclorhidrie sau achilie gastrică (917). Deseori există fenomene de glosită. În unele cazuri apar chiar fenomene neurologice. Examenul hematologic arată o anemie constantă, dacă se raportează masa de hematii la masa corpului, deseori mascată de scăderea volumului sanguin (142). Numărul hematiilor este în jurul cifrei de 3 000 000, hemoglobina scăzută, viteza de sedimentare crescută. Aspectul hematiilor este de obicei normal, dar pot exista anizocitoză şi policromatofilie. Hemoglobina este scăzută, dar nu proporţional cu numărul de hematii, de aceea valoarea globulară este variabilă şi permite clasificarea anemiilor hipotiroidiene în mai multe categorii. Prima descrisă este anemia hipocromă, de diferite grade, de la forme uşoare, unele macrocitare, pînă la „cloroza tiroidiană“ a autorilor francezi, cu scăderea numărului de hematii la 2 000 000/mm^3 şi valoare globulară de 0,40—0,50. Anemiile normocrome, asemănătoare cu precedentele, sînt de obicei moderate. Anemiile hipercrome, foarte caracteristice mixedemului, sînt obişnuit asociate cu macrocitoză şi hipersideremie. Nu există megaloblastoză medulară, nici hiperhemoliză. Anemia pernicioasă adevărată este foarte rar semnalată în mixedem de autorii europeni şi foarte frecvent de cei americani. Relaţia între cele două boli este dificil de stabilit. Amintim că tiroidita cronică autoimună, care se termină de regulă cu mixedemul, se asociază semnificativ cu anemia pernicioasă, în ambele boli putînd exista autoanticorpi caracteristici celeilalte. În caz de asociere, tratamentul tiroidian

condiționează răspunsul terapeutic la tratamentul antipernicios. În anemia mixedematoasă, puncția medulară arată o sărăcie celulară, fără atingere importantă a eritropoiezei, cu excepția unei reduceri a mitozelor, cu creșterea numărului elementelor mai evoluate, policromatofile și eozinofile, pledînd în favoarea unei încetiniri a eritropoiezei. Anemia hipotiroidiană este de asemenea reproductibilă experimental, tiroidectomia însoțindu-se la diferite specii de anemie în sîngele circulant, cu hipoplazia și degenerarea grasă a măduvei. Anemia apare și după tiroidectomie totală la om. Leucocitele și trombocitele au de asemenea tendința la scădere. În ceea ce privește patogenia acestei tulburări, s-a presupus că inhibiția eritropoiezei este secundară scăderii nevoilor de oxigen ale organismului. Ar contribui și încetinirea sintezelor proteice, generală în hipotiroidie, precum și achilia gastrică cu scăderea resorbției de fier și de vitamine din complexul B, inclusiv de vitamină B_{12}. Apariția constantă a anemiei hipotiroidiene experimentale și corectarea ei prin hormoni tiroidieni, precum și efectul extractelor tiroidiene de stimulare a eritropoiezei, au pus problema unui efect specific al acestor hormoni și chiar a unui hormon tiroidian eritropoietic. Acesta din urmă nu a fost confirmat, corectarea anemiei apărînd tot atît de bine la tratament cu hormoni sintetici, dar efectul pare propriu hormonilor tiroidieni, nu secundar scăderii nevoii de oxigen. La cîinii tiroidectomizați, volumul eritrocitelor scade mult și rămîne staționar, cu o anemie moderată, durata vieții hematiilor fiind normală după unii autori (264), scurtată după alții (81). Ferokinetica este tulburată cu *turnover*-ul scăzut al fierului plasmatic și scăderea încorporării fierului marcat în hematii (264). Administrarea de α-dinitrofenol crește consumul de oxigen și corectează metabolismul bazal, dar nu influențează eritropoieza, care nu este corectată nici de tratamentul cu fier, cupru, vitamină B_{12}, tiamină sau cobalt, ci exclusiv de tiroxină. Este deci vorba de un efect primar al hormonilor tiroidieni asupra eritropoiezei.

Tratamentul este exclusiv tiroidian. În caz că anemia este foarte severă, se va începe cu transfuzii, pînă la corectarea parțială a anemiei (hemoglobină 70%), pentru a evita riscul insuficienței coronariene în momentul creșterii debitului cardiac. Tratamentul tiroidian se începe cu prudență, cu doze lent progresive, începînd cu 0,025 g extract total (pulbere uscată) pînă la doza de compensare, de obicei de 0,125 mg. În caz că hipocromia este netă este indicată asocierea cu fier, iar în caz de macrocitoză, cu vitamină B_{12}. Efectul este lent, corectarea se face în luni de zile, iar în perioada inițială poate fi mascat de creșterea volumului sanguin cu oarecare hemodiluție.

Efectul hormonilor tiroidieni asupra eritropoiezei este susținut și de stimularea acesteia, pînă la policitemie, prin hormoni tiroidieni la șobolanul și cîinele eutiroidian. În hipertiroidie totuși, nu se observă policitemie. Dimpotrivă, în formele severe există o anemie moderată, cu scăderea hemoglobinei. Efectul este realizat într-un mod complex, prin catabolism proteic intens, anaclorhidrie gastrică și creșterea consumului de vitamine din complexul B. În formele ușoare însă, eritropoieza este stimulată (151) și revine la normal după tratamentul cu radioiod. Viața eritrocitelor este scurtată în hipertiroidie, ceea ce înseamnă că stimularea eritropoietică este chiar mai mare decît pare. *Turnover*-ul fierului plasmatic este crescut, ca și utilizarea fierului. Nu s-a putut stabili o acțiune intermediară a eritropoietinei.

În hipertiroidie, leucocitele pot fi ușor scăzute, iar leucopenia nu este rară, cu scăderea neutrofilelor, limfocitoză și monocitoză absolută și relativă. Acestea din urmă corespund hiperplaziei timusului și sistemului limfatic și infiltrației limfoide a tiroidei. Efectele hormonilor tiroidieni asupra coagulabilității sîngelui sînt obiectul unor relatări contradictorii. Astfel, unii autori semnalează prelungirea timpului de coagulare în hipertiroidie, cu scăderea protrombinei, a factorilor VII, IX și X. Administrarea de hormoni tiroidieni la bolnavii cu mixedem sau cu ateroscleroză coronariană scade indicele de adezivitate a trombocitelor, prelungește timpul de coagulare, scade factorul X, crește timpul de generare a tromboplastinei. Hipotiroidia s-ar însoți de o creștere a coagulabilității și de încetinirea fibrinolizei, în timp ce în hipertiroidie se observă o creștere a fibrinolizei și coagulare deficitară, la studiul tromboelastografic (155, 303). Dimpotrivă, alți autori (157, 497) descriu scăderea constantă a factorului antihemofilic (factorul VIII) și hipocoagulabilitate în hipotiroidie. În hipertiroidie, observă creșterea factorului antihemofilic (pînă la 140%) la unii dintre bolnavii investigați și scăderea acestui factor în urma tratamentului antitiroidian.

Efectele *hormonilor suprarenali* glicoreglatori asupra hematopoiezei și elementelor figurate ale sîngelui sînt cunoscute și larg utilizate în terapie. În boala Cushing este bine cunoscută policitemia inconstantă, cu leucocitoză moderată, neutrofilie, limfopenie și eozinopenie. Dimpotrivă, un grad de anemie este aproape constant în boala Addison. Anemia este mai severă decît pare, fiind mascată de hemoconcentrare. Se remarcă de asemenea ușoară leucopenie cu limfocitoză și creșterea numărului de eozinofile în sînge.

Atît experimental, cît și clinic, după administrare prelungită de glicocorticoizi în doze moderate se observă stimularea eritro-

poiezei, cu creşterea numărului eritrocitelor şi reticulocitelor în sîngele periferic. Creşte concentraţia de hemoglobină şi hematocritul. În măduva osoasă, eritropoieza este stimulată, iar încorporarea de Fe^{59} în eritrocite este crescută, ca şi rezistenţa mecanică şi osmotică a hematiilor (5). Efectul protector asupra eritrocitelor în anumite tipuri de anemii s-ar exercita, printre altele, şi prin inhibiţia capacităţii de eritrofagocitoză a leucocitelor (226). Tratamente prelungite pot da la început un tablou de falsă anemie, prin hemodiluţie, dar în cele din urmă o inhibiţie medulară globală, cu transformare grasă (107). Stimularea eritropoiezei şi efectul protector asupra eritrocitelor justifică folosirea corticoterapiei în anumite forme de anemie refractare şi aplastice, ca anemia Blackfan-Diamond, în care sînt însă necesare doze foarte mari. În anemiile hemolitice cîştigate, baza teoretică a tratamentului o constituie efectul general al corticoterapiei în bolile autoimune, scăzînd titrul de anticorpi, ca şi în anemia pernicioasă, în care creşte şi secreţia de factor intrinsec şi ameliorează absorbţia de vitamină B_{12}.

Cortizolul produce creşterea numărului de leucocite polimorfonucleare, cu stimularea elementelor mieloide din măduvă (5). Experimental, doze mari de cortizol în tratamente prelungite produc neutrofilie persistentă, cu apariţia de elemente tinere în sîngele periferic. La om, administrarea de Prednisolon creşte numărul total al granulocitelor, fără să se poată preciza dacă este vorba de o eliberare excesivă din măduvă sau de o încetinire a ritmului de distrugere. Este bine cunoscut efectul de scădere a eozinofilelor din sînge şi ţesuturi, rezultat al inhibiţiei mitozelor şi stimulării citolizei acestor elemente. Bazofilele scad de asemenea sub influenţa corticosteroizilor. Selye şi apoi Dougherty şi colab. (153) au descris involuţia acută a timusului şi a sistemului limfatic, cu limfopenie sanguină după administrarea de corticosteroizi sau în hipercorticismul spontan. Efectul este intens asupra limfocitelor mici şi mijlocii, dar nu asupra limfocitelor mari, imature sau neoplazice. El se produce prin inhibiţia sintezelor de nucleoproteine, de proteine, a respiraţiei şi glicolizei. Corticosteroizii produc maturarea limfocitelor şi eliberarea de celule limforeticulare. Pe de altă parte, limfocitele tinere şi în special cele maligne (152) au o capacitate mai mare de inactivare a corticosteroizilor decît cele mature, în anumiţi metaboliţi (compuşi reduşi la C_{20} şi 17-CS de tipul 11-OH-androsteronului) (196). Aceşti produşi se elimină în cantitate mai mare în urina bolnavilor de leucemie. În rest, funcţia suprarenală nu pare alterată în leucemia limfatică, cu excepţia scăderii 17-CS observată şi în anemia aplastică şi în multe boli

cu evoluție severă. În cursul bolii, 17-OHCS suferă fluctuații, scăzînd în timpul agravărilor și crescînd în remisiunile bolii (531). Stimularea maturării limfocitelor și inhibiția metabolismului lor justifică utilizarea corticoterapiei în leucoza limfatică, iar stimularea granulopoiezei face ca acest tratament să fie de un real folos în multe leucopenii, inclusiv cea prin citostatice, în care glicocorticoizii permit continuarea tratamentului sau utilizarea de doze mai mari. Corticosteroizii nu modifică numărul de trombocite la omul normal. În purpura trombopenică însă, stimulează formarea trombocitelor la o mare parte din bolnavi și scad fragilitatea vasculară (44). Asupra coagulării, corticosteroizii au un efect bifazic. Într-o primă fază, scurtă, eliberează heparină din mastocite, prelungind timpul de coagulare. A doua fază, mai lungă, se caracterizează prin hipercoagulabilitate, cu scăderea sensibilității la heparină, creșterea factorilor I, II, V, VII, VIII, IX și X, scurtarea timpului Quick și creșterea adezivității trombocitelor (44, 427). Scăderea activității fibrinolitice se explică probabil prin inhibiția antiplasminei. Aceste efecte explică observațiile asupra accidentelor tromboembolice la bolnavii tratați cu cortizon (4—7% la cei tratați cu doze mari) (414) și eficiența corticoterapiei în tulburările de coagulare.

Hormonii gonadici participă de asemenea în controlul hematopoiezei. Al treilea tip de anemie endocrină este anemia din insuficiența gonadică la bărbat. În mod normal, numărul de hematii este mai mare la adultul mascul. Această diferență apare la pubertate și dispare după castrare și la bătrîni. Experimental, castrarea se însoțește de scăderea numărului de hematii la mascul, în timp ce la femelă numărul eritrocitelor crește. La femela castrată, tratamentul cu estrogeni scade numărul de hematii, iar testosteronul face să crească eritropoieza la animalele intacte și la cele castrate de ambele sexe. În măduva osoasă apar modificări corespunzătoare de hipo- sau hiperplazie. Kennedy (302) a observat, la femeile tratate cu doze masive de testosteron pentru cancer mamar, reticulocitoză, creșterea cantității de hemoglobină și a numărului de hematii pînă la policitemie, fără modificarea leucocitelor și trombocitelor. În măduva osoasă apar în aceste condiții aspecte de hiperplazie eritroidă pronunțată. Mecanismul prin care androgenii stimulează eritropoieza a fost recent investigat. Gurney și Fried (232) aduc dovezi că aceasta este secundară creșterii secreției de eritropoietină de către rinichi, sub influența androgenilor. Efectul androgenilor este mai intens la femele și nu este proporțional cu acțiunea lor anabolizantă proteică. Dimpotrivă, Naets și Wittek (407), confirmînd creșterea masei eritrocitare și a încorporării de Fe^{59} în hematii, conchid că androgenii nu acționează prin intermediul eri-

tropoietinei, ci prin potenţarea efectului acesteia. Tratamentul cu androgeni, chiar cu steroizi anabolizanţi, creşte rezistenţa osmotică a hematiilor.

Insuficienţa gonadică la bărbat şi castrarea la animalul mascul scade numărul de hematii, iar măduva devine hipoplazică. Insuficienţa gonadică la bărbatul tînăr se însoţeşte de anemie uneori importantă. Anemia este hipocromă, cu hiposideremie pînă la cloroză, cu scăderea capacităţii de legare a fierului de proteine şi creşterea cuprului şi a ceruloplasminei (451). Experimental, castrarea induce de asemenea hiposideremie şi creşterea pierderii de fier. Aceste fenomene ar fi secundare scăderii sintezei de apoferitină în lipsa căreia fierul formează complexe hidrosolubile şi se elimină. Anemia hipogonadicilor nu se corectează la administrare de fier, chiar în doze mari, dar ameliorarea apare rapid la tratamentul de substituţie. Din experienţa noastră, este nevoie de doze relativ mari, de preferat în preparate cu resorbţie lentă. După corectarea anemiei, doze obişnuite (100 mg Testolent la 2 săptămîni) sînt suficiente pentru întreţinere.

Efectele androgenilor asupra eritropoiezei au dus la aplicare terapeutică în cazurile de anemii severe, refractare, aplastice. În toate cazurile sînt necesare doze foarte mari (300—1 000 mg pe săptămînă Teostosteron-enantat sau 50—100 mg Metiltestosteron sau 20—40 mg pe zi Fluoximesteron, *per os*, sau 100—300 mg pe săptămînă Testosteron-propionat). Răspunsul apare uneori numai după cîteva luni de tratament (2—12 luni). În mielofibroze şi mieloscleroze rezultatele au fost, în unele cazuri, nesperat de bune. Asociat cu corticoterapia (în caz că hemoliza este importantă), tratamentul cu androgeni a permis o regenerare parţială a măduvei, creşterea hemoglobinei, hematocritului, reticulocitelor, a captării de fier în măduvă, putîndu-se reduce sau întrerupe transfuziile (486, 302). La încetarea tratamentului, reşutele sînt însă frecvente. Răspunsul este practic imprevizibil şi tratamentul merită a fi încercat în toate cazurile, timp de 1—3 luni înainte de a trage concluzii asupra eficienţei (199). În cazurile care răspund la tratament, supravieţuirea este apreciabil influenţată. În toate cazurile trebuie asociaţi şi factori de susţinere a eritropoiezei, inclusiv fierul. În anemiile hipoplastice şi aplastice, idiopatice, rezultatele sînt bune în formele de anemii cîştigate (491), dar mai ales în cele medicamentoase (cu cloramfenicol, de exemplu) şi persistă şi după întreruperea tratamentului. În aceste forme, dozele necesare sînt ceva mai mici, iniţial de 500 mg, apoi 200 mg pe săptămînă timp de 3—4 luni. Biopsiile medulare arată repopularea măduvei. Asocierea cu corticosteroizi este foarte utilă. Ameliorări s-au obţinut şi în alte tipuri

de anemii refractare, cu hipoplazie eritroidă, cu sau fără pancitopenie, nereactive la alte tratamente (302). În anemiile aplastice congenitale, ameliorarea este mai slabă și nu este durabilă (491) (dozele necesare sînt de 1—2 mg/kilocorp Metiltestosteron). Rezultate satisfăcătoare s-au observat și în anemiile renale și încurajatoare în alte boli cu metaplazie mieloidă și boli maligne reticulare cu anemie (leucoze, mieloame, limfoame, boala Hodgkin). Efectele secundare sînt acelea ale oricărui tratament cu androgeni : acnee, hirsutism, hipertrofia organelor genitale la copii (reversibilă), retenție de apă și sare (efect general al steroizilor), creșterea uricemiei, rareori cu atacuri de gută, iar în cazul preparatelor alkilate, administrate *per os*, icter colostatic.

Anabolizantele de sinteză nu au efecte comparabile, dar ameliorează anemia proteinoprivă. În schimb, ele sînt utile în hematologie, pentru efectele lor de stimulare a sintezelor proteice. În boli cronice, consumptive, cu anemie, ca neoplasmele și hemopatiile maligne, au o influență bună, crescînd apetitul și ameliorînd starea generală (514). În anemiile postgastrectomie, potențează răspunsul la fier sau vitamină B_{12}. Crescînd sideremia, potențează efectul tratamentului feric și în alte anemii hipocrome. Asupra leucocitozei, testosteronul nu are influență netă. Anabolizantele de sinteză în doză mare au un efect nespecific : ușoară stimulare la doze moderate, inhibiție la doze mari. Stacher (514) recomandă asocierea tratamentului cu steroizi anabolizanți în leucoza limfatică cronică, limfogranulomatoza malignă, mielom și mai ales în panmielopatii la tineri, la care, combinat cu corticoterapia, dă cele mai bune rezultate, permițînd scăderea dozei eficiente de corticosteroizi. De asemenea, în leucoze în stadiul de aplazie medulară se semnalează regenerare eritrocitară (mai ales la copii) și o toleranță mai bună la citostatice, prin efect protector asupra mielopoiezei. Un bun efect protector medular a fost observat și în mielomul multiplu tratat cu citostatice (71). Androgenii inhibă creșterea, metabolismul țesutului limfatic și produc involuția timusului și a ganglionilor limfatici.

Dozele terapeutice de testosteron și androsteron (193) pot produce tulburări ale coagulării, creșterea timpului de protrombină, prelungirea timpului de aglutinare a trombocitelor și a timpului de regenerare a tromboplastinei. Unii steroizi anabolizanți cresc activitatea factorului X și a protrombinei, izolată din plasmă, fără a influența factorul VII și trombelastograma (320).

Estrogenii în doze mari inhibă eritropoieza la diferite specii. La femeia în perioada de activitate sexuală, numărul eritrocitelor

este semnificativ mai mic decît la bărbat, iar capacitatea de regenerare după hemoragii este scăzută. S-au raportat cazuri de aplazie medulară după estrogenoterapie prelungită sau în timpul sarcinii, cu remisiune după naștere. Aceasta este baza teoretică a tratamentului policitemiei cu estrogeni, în care însă nu este încă suficientă experiența. Castrarea la femelă crește numărul de hematii și sideremia, iar estrogenii le fac să revină la valorile inițiale. Progesteronul ar avea efecte contrarii asupra sideremiei. Un aspect deosebit al relațiilor estrogeni—anemie este anemia femeilor cu menometroragii. În general, se acceptă că menometroragiile (hormonale, inflamatoare, prin fibromatoză uterină sau cu alte cauze organice) antrenează o pierdere de fier, care poate duce la un bilanț negativ (277). Tratamentul cu fier al femeilor anemice cu metroragii antrenează, după Jacobs și Butler, creșterea cantității de sînge menstrual, ceea ce ar însemna că anemia ar reduce pierderea menstruală. Dimpotrivă, Taymor și colab. socotesc că deficitul de fier ar fi cauza și nu efectul unora dintre cazurile de menoragii. Ei consideră menoragiile ca un efect al scăderii fierului tisular, cu inhibiția fermenților ferici, al căror deficit apare înaintea scăderii hemoglobinei (537).

Estrogenii cresc distrugerea eritrocitelor, fără a modifica rezistența osmotică și stimulează activitatea fagocitară a sistemului reticuloendotelial.

In vitro, estrogenii stimulează granulopoieza, iar în doze foarte mari pot induce formarea de limfoame timice și extratimice (322), în timp ce în doze terapeutice produc involuția timusului.

Trombocitele prezintă fluctuații în cursul ciclului ovarian, cu un maximum în momentul pontei ovulare, după care scad continuu, pînă la începutul menstrelor (44, 394). Aceste fluctuații nu au importanță în clinică decît dacă se produc scăderi sub limita inferioară a normalului, care explică apariția premenstruală a simptomelor la femeile care suferă de purpură trombopenică. Experimental, dozele mari de estrogeni pot produce purpură trombocitopenică. Efectul ar fi secundar intensificării activității trombocitolitice a splinei. În doze terapeutice, estrogenii nu par să influențeze coagulabilitatea sîngelui (465). Totuși, în timpul menstrelor, mai ales la femei cu dismenoree, se produc aglutinări de sînge în endometru, cu hipercoagulare locală și predispoziție la tromboză. Aceasta justifică tratamentul dismenoreei cu heparină și hialuronidază. În doze mari (40 mg estrogeni ecvini conjugați i.v.) scad totuși timpul de sîngerare la om și cresc moderat factorii II, V și VIII (46), cu ușoară scădere a antitrombinei (44). Efectul bun hemostatic semnalat pentru estrogenii con-

jugați (cu slabă activitate de stimulare endometrială) este explicabil, pe de o parte, prin scăderea fragilității capilare, ceea ce explică scăderea timpului de sîngerare (438, 445). Pe de altă parte, cresc adezivitatea trombocitelor și coagularea intrinsecă a sîngelui, fără a influența coagularea extrinsecă (591). Aceste efecte sînt slabe la omul normal, dar evidente și aplicabile în terapia clinică la indivizii cu sindroame hemoragipare (46). Estrogenii inhibă activitatea fibrinolitică a sîngelui, care scade în sarcină (507).

Efectele progestativelor de sinteză inhibitoare ale ovulației, în preparate asociate cu estrogeni, au fost investigate în ultimii ani, după semnalarea accidentelor tromboembolice la femei tratate cronic cu aceste medicamente (399). Studii asupra coagulării arată o slabă influențare prin progestative (158), în sensul unei hipercoagulări. Statistici mari însă nu arată creșterea frecvenței acestor accidente la femeile tratate (530). Deoarece tratamentul cu inhibitori ai ovulației, în administrarea discontinuă, reduce considerabil fluxul menstrual, iar în administrare continuă suprimă sîngerările menstruale, a fost utilizat cu succes în oprirea menometroragiilor grave la bolnave suferind de diateze hemoragice (68). Semnalăm de asemenea efectul estrogenilor în porfiria acută intermitentă, în care atacurile sînt frecvent premenstruale și pot fi precipitate de administrarea de estrogeni.

Epinefrina în perfuzie crește numărul trombocitelor, scurtează timpul de supraviețuire al acestor elemente și accelerează aglutinarea lor. Efectul hipercoagulant apare și la adăugarea de epinefrină *in vitro* (185).

Există cercetări care susțin o corelație a *splinei* cu sistemul endocrin. Astfel, extractele splenice purificate, ca și splenomegalia experimentală, ar scădea activitatea suprarenalei. Bolile care se însoțesc de splenomegalie importantă, apărute înainte de pubertate, se însoțesc de infantilism genital, iar după pubertate se remarcă o mare frecvență a tulburărilor menstruale. Splenectomia este urmată de apariția spontană a pubertății, dar la femeia adultă reglarea tulburărilor menstruale depinde de boala de fond. S-a sugerat prezența unui hormon splenic antigonadotrop sau antiestrogen, dar este posibil ca efectul să fie indirect, prin factori generali de nutriție în boli de obicei severe.

Ar mai fi de discutat rolul *eritropoietinei*, adevărat hormon renal, care controlează eritropoieza, dar acesta, ca și hormonii tractului gastrointestinal, nefiind secretat de glandele endocrine clasice, va fi lăsat integral în seama interniștilor.

HORMONII ȘI STĂRILE FEBRILE

Destul de frecvent sînt trimiși la consultațiile de endocrinologie bolnavi cu stări subfebrile. Cea mai comună boală endocrină care se însoțește frecvent de stare subfebrilă este *hipertiroidia*. Starea subfebrilă este rezultatul termogenezei crescute din cauza decuplării oxidării fosforilante pe care o produc dozele toxice de hormoni tiroidieni. Concomitent, există probabil și o modificare a nivelului de control al centrilor nervoși ai controlului termic, în cadrul tulburării vegetative a bolii. Diagnosticul este ușor, pentru că starea subfebrilă nu apare în cazurile fruste, ușoare, ci în cele în care tabloul clinic al tireotoxicozei este deplin dezvoltat.

Criza tireotoxică cu termogeneză anarhică, excesivă, cu catabolism intens și pierdere de cantități importante de energie sub formă de căldură se însoțește de hiperpirexie accentuată, tahicardie importantă, stare de agitație, greață, vărsături, diaree, deshidratare cu azotemie, confuzie, delir și comă. Mult mai rar se manifestă cu slăbiciune extremă și comă. Foarte frecvent, bolnavul este în insuficiență cardiacă, iar fibrilația atrială este obișnuită. Leziunile toxice hepatice și icterul sînt de un prognostic sever. Diagnosticul este dificil ; în general, trebuie luat în considerare în stări care reprezintă urgențe medicale cu simptomatologia amintită. Nu trebuie uitat, însă, că în determinarea apariției crizei tireotoxice au un rol important infecțiile intercurente, care pot fi ignorate din cauza fenomenelor tireotoxice aflate pe primul plan. De aceea, examenul atent și complet este obligatoriu. Din fericire, această complicație gravă (mortalitatea era de 70% în seriile mai vechi și de 30—50% în cele mai recente) este din ce în ce mai rară, datorită diagnosticului, tratamentului precoce și bunei pregătiri preoperatorii. Diagnosticul este clinic, nu există semne de laborator caracteristice, cu excepția iodului proteic plasmatic, care poate atinge valori foarte mari (15—20 γ la 100 ml plasmă).

Tratamentul trebuie să fie energic și complet, deoarece este una din urgențele medicale majore. El constă din tratament antitiroidian (iod 50 mg $\times$ 2 oral sau intravenos — 1 ml Lugol în hiposulfit de sodiu, asociat cu antitiroidiene de sinteză, de preferință metilmercaptoimidazol 15 mg $\times$ 4). Se vor adăuga, după nevoie, oxigenoterapia, digitalizarea, rehidratarea (eventual chiar cu transfuzii). Corticoterapia în doze considerabile (200 mg—1 g cortizon), utilizată empiric cu rezultate bune, și-a găsit o justificare patogenică în lucrările lui Peterson (442), care a arătat că hormonii tiroidieni cresc ritmul inactivării hepatice a corticosteroizilor pînă la întrecerea capacității de secreție a suprarenalei în criza tireotoxică. Re-

serpina 1—2 mg intramuscular, repetată la 8—12 ore, sau guanetidina 20—50 mg la 8 ore sînt foarte utile, calmînd tahicardia și tremurăturile. Reserpina în aceste doze are și un puternic efect sedativ nervos. Bineînțeles, tratamentul cauzei declanșatoare (pneumonii, infecții ale tractului respirator superior, enterite, abcese etc.) este foarte important.

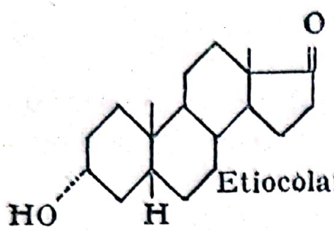
A doua cauză curentă de stare subfebrilă endocrină este platoul *subfebril postovulator*, care corespunde fazei luteice a ciclului menstrual. De multe ori, bolnave internate pentru stări subfebrile nediagnosticate prezintă scăderea clasică a febrei în zilele care preced apariția menstrelor. Temperatura rămîne normală în zilele care urmează menstruației, pentru ca să crească din nou în momentul ovulației. Trebuie accentuat că este vorba de o stare fiziologică întîlnită numai în ciclurile ovulatorii cu luteinizare. Starea subfebrilă apare de asemenea în sarcină, tot sub influența progesteronului. Febra se explică prin efectul termogenetic al progesteronului. Administrarea parenterală de progesteron (10—15 mg/zi) induce constant o mică ascensiune a temperaturii, care apare la cîteva ore și poate dura 48 de ore. Doze mari de progestative sintetice sînt termogenetice și în administrare orală.

Efectul piretogen al *steroizilor* a fost descris de Kappas și colab. (297), care au observat febra după administrarea parenterală de etiocolanolon, unul din cetosteroizii neutri, metabolit principal al testosteronului și al unor steroizi suprarenali, împreună cu androsteronul. Ulterior s-a arătat că și alți steroizi neutri și acizi, metaboliți cu structură 3α-5β ai steroizilor hormonali și acidul litocolic au proprietăți pirogene. Efectul pirogen este net favorizat de legătura inelelor A/B în poziția cis (seria 5β), care conferă o formă unghiulară moleculei (297). Steroizii pirogeni aparțin atît grupului cu nucleu androstan (cu 19 atomi de carbon), cît și grupului cu nucleu pregnan (cu 21 de atomi de carbon) și chiar steroizilor cu 24 de atomi de carbon. Cei mai puternici pirogeni sînt etiocolanolonul, pregnanolonul și acidul litocolic (119). Modificările structurale scad sau abolesc complet efectul pirogen. În seria steroizilor pirogeni neutri, dar nu a steroizilor acizi biliari, esterificarea chimică sau conjugarea fiziologică duce la pierderea completă a proprietăților pirogene. Efectul este limitat exclusiv la specia umană (fig. 5).

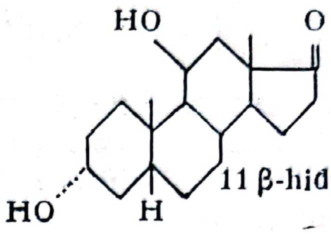
Injectarea intramusculară a etiocolanolonului (10—20 mg) sau steroizilor înrudiți induce o creștere a temperaturii care începe după o latență de 4—8 ore, atinge maximum la 12 ore (39—40°) și dispare după 24 de ore. Pot persista stări subfebrile 2—3 zile, după o reacție intensă. Febra se însoțește de polinucleoză, cefalee,

stare de rău general, oboseală, artralgii și mialgii și totodeauna de reacție inflamatoare pasageră la locul de injecție. Mecanismul prin

Cu 19 atomi de Carbon

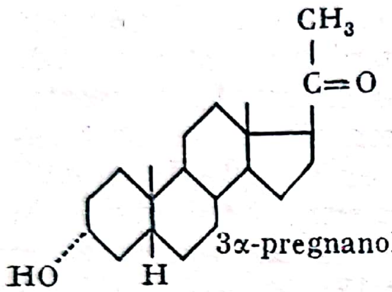


Etiocolanolonul (++++) *

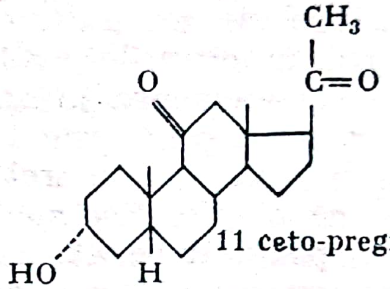


11 β-hidroxi-etiocolanolonul (++)

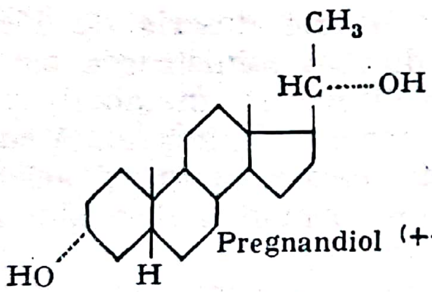
Cu 21 de atomi de Carbon



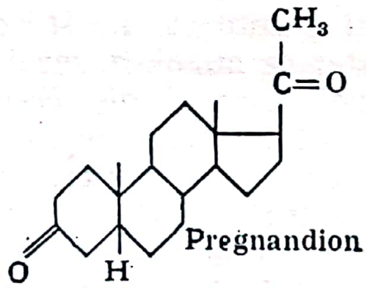
3α-pregnanolon (++++)



11 ceto-pregnanolon (+++)

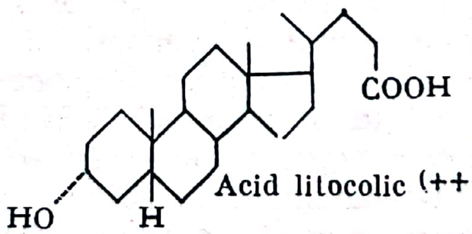


Pregnandiol (++)



Pregnandion (+)

Cu 24 de atomi de Carbon



Acid litocolic (++++)

* În paranteze este indicat prin semnul + intensitatea efectului pirogen

Fig. 5 — Steroizi pirogeni.

care se produce febra nu este lămurit. El este în orice caz diferit de cel al febrei prin endotoxine bacteriene, deoarece nu se poate reproduce prin transferul pasiv de plasmă. Alte cercetări efectuate

în cursul atacului febril arată prezenţa unei proteine plasmatice care conţine hidroxiprolină, asemănătoare celei din febra spontană din inflamaţii, dar care nu creşte în cazul febrei de endotoxină.

Injectarea de steroizi pirogeni marcaţi arată o absorbţie rapidă şi o excreţie la fel de rapidă. Intensitatea reacţiei inflamatoare locale nu corelează cu febra. De altfel, şi alţi steroizi nepirogeni dau reacţii locale. Pare să existe o corelaţie cu leucocitoza, deoarece cei cu leucopenii nu fac febră. Administrarea simultană, în acelaşi loc, a unui steroid antiinflamator suprimă efectul pirogen.

Weissmann şi Thomas (581) au studiat *in vitro* efectul a 38 de steroizi neutri şi acizi asupra permeabilităţii lizozomilor. Dintre steroizii utilizaţi (androgeni, estrogeni şi metaboliţi ai hormonilor suprarenali), numai cei cu proprietăţi pirogene cresc permeabilitatea lizozomilor, eliberînd, la 37°, 70—85% din conţinutul în enzime hidrolitice (fosfatază acidă, β-glucuronidază, catepsine). Preincubaţia lizozomilor cu corticosteroizi antiinflamatori sau cu clorochină, cunoscuţi ca agenţi stabilizatori ai membranelor lizozomale, împiedică eliberarea hidrolazelor. Permeabilizarea membranelor lizozomale pentru enzime, observată şi în boli cronice febrile, inflamatoare, ar putea avea un rol însemnat în producerea febrei. Steroizii pirogeni au şi efecte hemolitice, proporţionale cu intensitatea afinităţii lor de a se lega de eritrocite şi de proteinele serice, dar neproporţionale cu acţiunea termogenetică.

Bondy şi colab. (60, 108) au arătat rolul etiocolanolonului în patogenia unor episoade febrile sau febre periodice. Ei descriu un grup de bolnavi care sufereau de atacuri febrile în cursul cărora se putea pune în evidenţă în sînge prezenţa unor cantităţi mari de etiocolanolon neconjugat. În stări febrile de cauze microbiene nu s-a putut doza în sînge etiocolanolonul neconjugat, acesta fiind în mod normal în concentraţii între 0,5 şi 1,2 μg% (108). Acest steroid nu se găseşte, între atacurile febrile, nici în plasma bolnavilor suferind de febra intermitentă de etiocolanolon, în timp ce în momentul atacului febril atinge concentraţii de 6,1—17,2 μg%. Recent, s-au semnalat niveluri crescute de etiocolanolon neconjugat şi în alte cazuri de boli cu hiperpirexie, de ciroză cu febră, de neoplazii febrile. S-au descris cazuri de febră periodică de etiocolanolon asociată cu hiperplazie suprarenală virilizantă (60, 198), ceea ce sugerează un defect în metabolismul steroizilor, sau poate secreţia de cantităţi mari de androgeni suprarenali în această boală ar evidenţia mai uşor un defect latent de metabolizare, fapt pentru care pledează şi predominanţa bolii la bărbaţi. Atacul febril, care durează 24—72 de ore, seamănă cu cel produs experimental, manifestîndu-se cu frison, febră mare, dureri abdominale, artralgii, stare

generală rea, leucocitoză. Boala debutează la vîrste variabile (8—34 de ani), cu atacuri febrile ciclice regulate, la 2—6 săptămîni. Într-unul din cazurile raportate ea dura de 26 de ani. Uneori este familială. Simptomatologia este agravată de ACTH, iar corticoterapia o ameliorează. Injectarea unui steroid slab pirogen, ca 11-cetopregnanolonul, declanşează un atac febril la aceşti bolnavi, cu creşterea etiocolanolonului, ceea ce sugerează un defect de metabolizare a hormonilor. Defectul de conjugare nu este probabil, deoarece metaboliţii cortizolului sînt conjugaţi normal. Bondy şi colab. cred că este vorba de o scădere intermitentă a 5-α-reductazei hepatice, asociată cu o creştere a metabolizării prin 5-β-reductază, care ar duce la producţia de cantităţi excesive de etiocolanolon. Kappas şi colab. (297) se întreabă dacă nu este vorba de influenţe extrahepatice, deoarece s-a descris formarea hepatică selectivă a izomerilor 5-β din precursori C_{19} şi C_{21} sub influenţa unor proteine sanguine. Stimularea 5-β-reductazei se regăseşte şi în alte situaţii, ca în cazul acţiunii ACTH şi al insuficienţei tiroidiene.

Diagnosticul este foarte dificil, bazat exclusiv pe dozarea etiocolanolonului neconjugat în plasmă, în timpul atacului febril.

Diagnosticul diferenţial se face cu stările febrile obişnuite, mai ales cu febra mediteraneană, cu care seamănă ca simptomatologie, dar de care se deosebeşte prin originea neobligatorie mediteraneană a bolnavilor, caracterul ciclic regulat, ameliorarea la corticoterapie, lipsa amiloidozei chiar după evoluţie îndelungată şi, bineînţeles, prin prezenţa etiocolanolonului, care nu se poate pune în evidenţă decît în rare cazuri de febră mediteraneană (108).

Interesul ridicat de descoperirea efectului pirogen al unor steroizi a îndreptat cercetările şi în alte direcţii. Astfel, Zieve (citat de 429) descrie la unii bolnavi cu boli hepatice un tip special de anemie hemolitică cu hiperlipemie şi febriculă, diferită de anemia observată în hipersplenism. Ei cred că unele lipide anormale, ca lizolecitina, ar fi răspunzătoare de hemoliză. Palmer şi Kappas (429) sugerează însă că hemoliza ar putea fi provocată de acizii biliari circulanţi, deoarece în bolile hepatice aceştia sînt alteraţi în direcţia creşterii fracţiei dihidroxi, activ hemolitică, şi componenta majoră a acestei fracţii, acidul chenodesoxicolic, este metabolizat în acid litocolic, compus puternic hemolitic şi pirogen. După Palmer şi Kappas, proprietăţile citotoxice şi inflamatoare ale unor steroizi ar fi de luat în considerare şi în progresiunea unor boli intestinale şi a cirozei. Intestinul şi ficatul sînt supuse permanent la acţiunea unor steroizi citotoxici, în special acid litocolic, care experimental induce ciroză la animal. Chiar şi etiocolanolonul ar avea proprietăţi cirogene. Alterările calitative şi cantitative ale

nivelurilor sanguine de steroizi observate în bolile de ficat ar putea reprezenta, nu numai consecinţa bolii hepatice, ci ar fi implicaţi direct în progresiunea sau iniţierea bolii.

LITIAZA RENALĂ ŞI HIPERPARATIROIDISMUL

Aproape toţi hormonii interferează într-un fel sau altul funcţiile renale şi unii din ei pot modifica şi morfologia rinichiului. Sînt cunoscute efectul renotrop al STH ca şi creşterea filtrării glomerulare şi reabsorbţiei tubulare de fosfor sub influenţa acestui hormon în acromegalie sau administrare experimentală. De asemenea, se cunoaşte scăderea volumului rinichiului în insuficienţa hipofizară. Efectele vasopresinei asupra resorbţiei de apă în tubii renali, distali şi colectori, ca şi ale steroizilor suprarenali mineraloreglatori asupra reabsorbţiei de sodiu sînt şi ele bine cunoscute, ca şi tulburarea funcţiei renale în boala Addison.

Dificultăţi de diagnostic între bolile renale şi bolile endocrine sînt însă rare, cu cîteva excepţii, printre care rinichiul mixedematos şi litiaza renală hiperparatiroidiană. Rinichiul mixedematos se caracterizează prin scăderea filtrării glomerulare (din cauza scăderii debitului cardiac) a fluxului plasmatic renal, scăderea capacităţii de diluţie a urinii şi albuminurie, uneori importantă, cilindrurie şi hematurie microscopică. La microscopul optic şi cel electronic este vizibilă îngroşarea importantă a membranei bazale a capilarelor glomerulare prin formarea unui strat neomogen subendotelial de substanţă PAS-pozitivă. Membrana bazală tubulară apare şi ea îngroşată, iar celulele epiteliale ale endoteliului capilar şi celulele tubulare apar mari, cu reticulul endoplasmic dilatat, numărul lizozomilor crescut şi incluzii de corpi globuloşi foarte osmiofili (229).

Se citează litiaza renală şi nefrocalcinoza în mixedemul infantil (72).

Stabilirea etiologiei paratiroidiene a unei litiaze renale este o problemă mult mai grea decît ar părea la prima vedere. Litiaza renală şi nefrocalcinoza sînt cele mai comune manifestări ale hiperparatiroidismului primar, fiind prezente în trei sferturi din cazuri (10, 59, 381). Litiaza apare uneori ca simptom izolat, alteori asociată cu boala osoasă, cu ulcerul, cu pancreatita etc. De obicei, litiaza şi nefrocalcinoza nu sînt asociate, dar se citează şi cazuri în care cele două tulburări coincid. Dintre bolnavii cu hiperparatiroidism şi tulburări renale, 67% au calculi şi 39% nefrocalcinoză. Boala predomină la femei de vîrstă adultă (F/M = 3/1), dar apare

și la copii și la oameni în vîrstă. Simptomatologia renală este bogată și variată, mergînd de la hematurie nedureroasă, infecții repetate ale căilor urinare, litiază aparent banală, pînă la insuficiență renală gravă, în cazul nefrocalcinozei. Litiaza se manifestă clasic cu colici de intensivitate variabilă, hematurie. pielonefrită, hidronefroză etc. Calculii, formați de obicei din fosfat de calciu, pot avea toate dimensiunile posibile, pînă la calculi coraliformi. Mulți dintre bolnavi sînt hipertensivi, iar poliuria și polidipsia sînt foarte frecvente. Istoricul și examenul clinic al bolnavilor cu litiază renală paratiroidiană pură, neasociată cu alte semne, nu are nici o particularitate care să distingă boala de alte forme de litiază renală. În mai mult de jumătate din cazuri, bolnavii au eliminat cel puțin doi calculi, în multe cazuri fiind vorba de eliminări repetate de calculi. Adenomul paratiroidian este rareori palpabil și se confundă cu nodulii tiroidieni. Diagnosticul este mai ușor în cazul asocierii cu simptomele caracteristice bolii : ulcer, pancreatită, osteoză fibrochistică. Diagnosticul este sugerat de o evoluție foarte îndelungată, cu eliminări repetate de calculi. În unele cazuri, evoluția pînă la diagnostic a fost de 20—25 de ani. Trebuie investigate, în sensul căutării unui hiperparatiroidism, toate cazurile de litiază renală cu calculi de fosfat de calciu (mult mai rar de carbonat sau oxalat de calciu), mai ales în cazul litiazelor recurente. Circa 5% din litiazele renale recunosc o etiologie paratiroidiană (10, 430). Cercetările sistematice din ultimii ani dau chiar proporții și mai mari (pînă la 22%), dar seriile acestea sînt selecționate. Astfel, grupul studiat de Panayotopoulos și colab. (430) este format din 70 de bolnavi care prezentau : mai mulți calculi în unul sau ambii rinichi ; eliminări frecvente de calculi neoformați ; litiază renală bilaterală ; litiază renală recidivantă după îndepărtarea chirurgicală prealabilă de calculi ; calculi coraliformi. În această serie foarte selecționată, incidența este enormă : 25 de cazuri de hiperparatiroidism primar dintre care 12 confirmate histologic în momentul comunicării. Trebuie luat în considerare și faptul că o explorare chirurgicală negativă a regiunii tiroidiene nu exclude diagnosticul, deoarece în 15% din hiperparatiroidisme este vorba de adenoame ectopice, de obicei mediastinale, care au necesitat în unele cazuri peste 10 intervenții exploratoare. Diagnosticul precoce al hiperparatiroidismului primar este deosebit de important, deoarece este una din formele curabile de litiază renală, iar în cazul nefrocalcinozei, prognosticul este grav, peste o anumită limită aceasta fiind totdeauna cauză de insuficiență renală.

Apariția nefrocalcinozei și litiazei renale în hiperparatiroidism se explică prin efectele renale și generale ale hormonului paratiroi-

dian. Parathormonul scade reabsorbția fosfatului în tubul renal proximal, crescînd excreția de fosfor. Variabilitatea excreției de fosfor de la o zi la alta la același individ a pus problema unui mecanism secretor renal pentru fosfor. Cele mai multe date pledează însă pentru reabsorbția simplă (475) limitată de o capacitate maximală (Tmp). Parathormonul crește probabil reabsorbția de calciu prin epiteliul tubular la același nivel, dar acest efect este mascat de creșterea încărcării de calciu prezentată rinichiului prin hipercalcemia importantă realizată prin mobilizarea calciului din oase. În sînge se observă scăderea fosforului, creșterea calciului (atît în forma ionizată, cît și în complexe de citrat, formă difuzabilă neionizabilă care nu poate fi reabsorbită) (181). Parathormonul crește de asemenea transportul calciului prin epiteliul intestinal și mamar (181).

Clinic, modificările funcției renale în hiperparatiroidism constau în primul rînd din poliurie cu polidipsie. Urinile sînt hipotone și vasopresina nu crește concentrația urinii, indicînd sediul renal al tulburării. Lipsa de concentrare a urinii a fost atribuită unei diureze osmotice indusă de creșterea calciului, dar s-a socotit că o excreție de 1 g calciu pe zi, ceea ce reprezintă o excreție foarte mare, reprezintă o încărcare osmotică de numai 50 mOsm, insuficientă pentru a produce diureză osmotică. Lipsa de concentrare a urinii poate fi atribuită unei scăderi a permeabilității la apă a tubilor renali distali și colectori, a cărei cauză ar fi hipercalcemia. Hipercalcemia experimentală sau clinică de alte cauze decît hiperparatiroidismul scade reabsorbția de apă, care revine la normal odată cu scăderea calcemiei. În hiperparatiroidism se observă, la unii bolnavi, și un defect în excreția ionilor de hidrogen. Acesta nu este rezultatul simplei hipercalcemii, deoarece aceasta crește chiar excreția de hidrogen-ioni (566). Fiind o rezultantă a două mecanisme antagoniste, scăderea excreției ionilor H nu este constantă. Tulburarea acidogenezei tubulare în hiperparatiroidism a fost semnalată de Albright și colab. (10), fiind confirmată ulterior (182). Cauza pierderii capacității de concentrare a urinii și a scăderii excreției de ioni H o constituie probabil leziunile tubulare induse de hipercalcemie, observate clinic și experimental (182). Tulburarea este inconstantă după McGeown (369), ca și după Sommerkamp și colab. (509), care nu au reușit s-o provoace nici cu probe de încărcare cu clorură de amoniu.

Nefrocalcinoza este consecința creșterii importante a excreției renale de calciu în urini neutre sau alcaline. Sărurile de calciu (fosfat sau carbonat) se depun în parenchim, mai ales în medulară și la limita cortico-medulară, interstițial și intracanalicular. 27%

din cazurile de nefrocalcinoză sînt provocate de hiperparatiroidism. În caz de întindere a leziunilor se ajunge la scleroză și insuficiență renală, deoarece depunerile de calciu produc blocarea mecanică a tubilor, reacția inflamatoare interstițială și scleroză consecutivă. Nefrocalcinoza apare și în alte stări cu hipercalcemie. Ea este caracteristică în sindromul Lightwood-Butler-Albright în care este o tulburare a mecanismului renal de schimb ionic și de formare a amoniacului, cu eliminări mari de ioni Ca și P (72).

Litiaza renală a fost interpretată ca o urmare a tulburării echilibrului compoziției urinii, cu precipitarea excesului de calciu. Această explicație nu este suficientă, deoarece aceeași condiție — hipercalciuria — nu se însoțește de litiază renală în hiperparatiroidismul secundar din insuficiența renală. În hiperparatiroidismul primar intervin condiții favorizante care sînt creșterea concomitentă a fosforuriei, creșterea pH-ului urinii prin insuficiența excreției de ioni H și a excreției de MPZ. Concentrația de ioni H asigură stabilitatea fosfaților excretați în urină, pH-ul optim fiind sub 6. Domeniul critic de precipitare este pH = 6—7, care corespunde constantei de disociere a sistemului acidului fosforic, la care sedimentarea se poate produce (454). Spre deosebire de hiperparatiroidismul primar, în hiperparatiroidismul secundar de origine renală, cu acidoză metabolică, rinichiul își păstrează capacitatea de acidifiere a urinii pînă în stadiile terminale. Se știe că echilibrul sărurilor în soluție este asigurat și de prezența așa-numiților coloizi de protecție, care provin în mare parte din depolimerizarea acidului hialuronic prin hialuronidază. Pe de altă parte, depunerea de săruri în litiaza renală se face pe o matrice organică formată din mucoproteine și MPZ. Hormonul paratiroidian produce depolimerizarea MPZ din substanța fundamentală, din os și din alte țesuturi. În sînge, în tubii proximali renali și în urina excretată se găsesc cantități destul de mari de MPZ (Grines, citat de 72). Se observă de asemenea modificări în celulele tubulare, în nuclei și mitocondrii, cu apariția de picături (corpusculi coloizi) care reprezintă probabil MPZ pe care se depune calciul (72). Microcalculii formați se adună la periferia vaselor limfatice, la suprafața caliciilor. Obstrucția vaselor limfatice duce la o nouă depunere de calciu, iar infecțiile secundare întrețin procesul.

Diagnosticul de hiperparatiroidism în litiaza renală este unul din cele mai dificile, deoarece nu există simptome, semne și nici măcar examene de laborator patognomonice, iar dozarea de parathormon nu este încă posiblă cu tehnici suficient de sensibile. Cele mai bune metode rămîn dozările repetate ale calcemiei și fosforemiei. Este nevoie de dozări repetate, deoarece calcemia nu este

constant crescută. Fosforemia. scăzută de obicei, poate fi normală în caz de insuficienţă renală latentă cu retenţie de fosfor. Bolnavii cu litiază renală, la care calcemii repetate arată valori peste 10,5 mg şi calciurie crescută peste 350 mg, necesită investigaţie amănunţită pentru suspiciunea de hiperparatiroidism primar. Calciuria crescută peste 200 mg (la regim cu calciu sub 100 mg) este o indicaţie nespecifică. Proba de încărcare cu calciu (Howard) indicînd autonomia funcţiei paratiroidiene este un test destul de bun. Mari speranţe s-au pus în testele de excreţie a fosforului. Nici unul dintre acestea însă nu s-a dovedit a fi patgonomonic pentru hiperparatiroidism. Toţi autorii găsesc depăşiri importante între grupurile studiate (cu hiperparatiroidism primar, cu alte tipuri de calculoză, cu pielonefrita etc.). Horn şi colab., aplicînd un grup din aceste teste, ajung la concluzia că, practic, nu sînt aplicabile decît în combinaţie, iar alţi autori găsesc că nu oferă o informaţie mai bună decît repetarea calcemiei (265, 267, 369).

Dintre aceste teste sînt utilizate (265) :

TRP (reabsorbţia procentuală tubulară a fosforului) = TRP% =

$$= \frac{\text{P filtrat } \gamma/\text{min.} - \text{P urinar } \gamma/\text{min.} \times 100}{\text{P filtrat } \gamma/\text{min.}} \quad \text{Normal } 85\text{—}99\%$$

Clearance de P (C_{PO_4} ml/min.) $= \frac{\text{P urinar } \gamma/\text{min.}}{\text{P seric } \gamma/\text{ml}}$ Normal sub 15 ml/min.

Indexul de excreţie al fosfatului (IEP) :

$$\text{IEP} = \frac{C_{PO_4}}{C\,in} - \frac{\text{P seric mg/100 ml}}{20} + 0{,}05 \qquad \text{Normal} \pm 0{,}120$$

Clearance-ul de fosfor trebuie efectuat la regim normal (nu sărac în calciu).

Creşterea eliminării de hidroxiprolină nu este un indicator mai bun decît celelalte teste, nefiind crescută la toţi bolnavii (267).

Testele cu calciu radioactiv, care arată valori crescute ale fondului comun de calciu, ale ritmului de *turnover*, de depunere şi de resorbţie în oase sînt de un mare interes, dar de o aplicaţie încă restrînsă (87). După extirparea adenomului paratiroidian, nefropatia regresează, bineînţeles dacă sechelele nu sînt prea mari. Formarea calculilor renali scade semnificativ la bolnavii operaţi. Prognosticul este rezervat în cazurile cu insuficienţă renală (218).

În afara hiperparatiroidismului, singura boală endocrină în care calculoza renală şi nefrocalcinoza reprezintă probleme este *boala Cushing*. În această boală, eliminările urinare mari de uraţi (prin distrugere proteică în piele, muşchi, oase, ţesut limfatic) şi hipercalciuria (prin creşterea absorbţiei intestinale, a mobilizării osoase), ca şi scăderea coloizilor de protecţie urinari (prin inhibiţia

efectului hialuronidazei) și urinile alcaline explică formarea de calculi. Frecvența este foarte mare în unele serii. Astfel, în seria lui Cope și Raker (120), 11 din 46 de bolnavi aveau litiază renală. Dintre aceștia, 8 avuseseră colici renale. Un procent similar (10 din 50) găsește Soffer în seria lui (508). În opoziție cu aceste frecvențe mari, Sprague și colab. (513) nu găsesc decît 5% litiază renală și 2% nefrocalcinoză într-o serie de 100 cazuri. Un procent similar se găsește în seria Institutului de endocrinologie „C. I. Parhon" din București.

Excepțional, litiaza renală a fost observată în cazuri de *corticoterapie prelungită* (35).

În *hipertiroidiile severe* cu osteoporoză, hipercalcemie și hipercalciurie se semnalează în lucrările mai vechi o incidență crescută a litiazei și nefrocalcinozei. Acestea par a fi din ce în ce mai rare. Pe o serie mare de hipertiroidieni (302 observații), Baxter și Bondy găsesc o incidență mare a hipercalcemiei (15—23%), dar nici un caz de nefrocalcinoză și numai 4 cazuri de litiază renală (38).

OSTEOPOROZE ȘI ARTROPATII ENDOCRINE

Efectele importante ale hormonilor asupra mecanismelor de reglare a metabolismului țesuturilor mezenchimale și, în mod special, asupra cartilajelor și oaselor explică frecvența manifestărilor osteoarticulare în bolile endocrine, care pun uneori probleme interesante de diagnostic diferențial.

HIPERPARATIROIDISMUL PRIMAR

Hiperparatiroidismul primar, realizat prin adenom (în majoritatea cazurilor), hiperplazie sau carcinom paratiroidian este o boală destul de rară și în multe cazuri diagnosticul se pune tardiv, din cauza nespecificității și discreției simptomelor, timp destul de îndelungat. Într-un studiu care arată valoarea determinării calcemiei, Boonstra și Jackson (63), făcînd această dozare în serie la 25 847 de bolnavi prezentați consecutiv la consultații, descoperă 31 de hiperparatiroidisme primare. Dintre acești bolnavi, numai 8 aveau semne sau simptome care ar fi putut sugera diagnosticul.

Simptomatologia clasică a bolii este bine cunoscută și se datorește dublei acțiuni a hormonului asupra oaselor și rinichiului, cu creșterea mobilizării calciului din oase și a eliminării renale de fosfor.

TABELUL VIII

Simptome, semne și examene de laborator în hiperparatiroidismul primar

	Simptome	Semne	Examene de laborator
Asociate cu hipercalcemie și catabolismul proteic	Slăbiciune musculară Constipație Anorexie Greață Vărsături Dureri abdominale Uscăciunea mucoaselor Pierdere în greutate Oboseală Apatie Polidipsie Poliurie Bradicardie Manifestări psihice insomnie cefalee confuzie halucinații Întîrzierea parturiției la gravide	Scăderea excitabilității neuromusculare Scurtarea intervalului Q—T pe ECG Hipotonie musculară Scăderea acuității auditive Dificultatea convergenței oculare Depuneri de calciu în: conjunctivă, cornee, rinichi, plămîn, artere, miocard, mucoasa gastrică, articulații, pancreas Hipercalciurie	Hipercalcemie peste 11 mg% sau 5,5 [illegible] Hipofosforemie sub 3 mg% Hipercalciurie peste 200 mg/în 24 de ore Hiperfosforurie peste 1 500 mg/în 24 de ore Fosfataza alcalină crescută
Asociată cu boala osoasă	Dureri osoase Fracturi la traumatisme minime Căderea dinților Deformări osoase	Decalcifiere Chisturi osoase Tumori brune Fracturi și deformări Anemie Leucopenie	Hipercalcemie Hipercitremie Fosfataza alcalină crescută
Asociată cu boala renală	Poliurie Polidipsie Hematurie Colici renale Infecții urinare	Calcinoză renală Litiază renală Hipertensiune arterială Insuficiență renală	Hipo sau hiperfosforemie Hipercalciurie Hiperfosforurie

Formele atipice în ceea ce privește manifestările osteoarticulare sînt cele cu osteoporoze difuze și cu calcifieri articulare și periarticulare care dau o simptomatologie majoră. Osteoporoza paratiroidiană nu are nimic particular ca simptomatologie — care constă în dureri osoase — nici ca semne clinice, înainte de apariția chisturilor, fracturilor sau a tumorilor brune. O serie de cazuri raportate în literatură descriu manifestările articulare ale bolii,

mult mai rare decît osteoporoza. Din aceste cazuri, unele puteau preta la confuzie cu poliartrita reumatoidă (605), din cauza redoarei matinale, a durerilor, tumefacției și exsudatelor articulare, cu imagini de osteoporoză și eroziuni osoase subperiostale. Altele se prezintă cu hidrartroze și calcificări întinse ale cartilajelor articulare și ale sinovialelor, amintind de condrocalcinoza articulară (6, 83). Într-un caz cu totul excepțional, boala a început clinic cu smulgerea a trei tendoane la un efort minim. Unii bolnavi au eroziuni osoase juxtaarticulare, similare cu eroziunile subcondrale din hipercolesterolemii sau boala Gaucher. În unele cazuri de hiperparatiroidism se găsește o creștere a acidului uric sau chiar o asociere cu guta. Toate aceste modificări sînt nepatognomonice și se pot întîlni în toate sindroamele hipercalcemice. Diagnosticul se pune pe valorile crescute ale calcemiei, calciuriei, fosforuriei, *clearance*-ului de fosfor și fosfatazei alcaline și scăzute ale fosforului sanguin și reabsorbției tubulare de fosfor. Bilanțul calcic și de fosfor sînt negative. Răspunsul la perfuzia de calciu este negativ, arătînd o lipsă a inhibiției paratiroidelor. Calcemia este slab influențată de cortizol. Excreția de hidroxiprolină este crescută (100 mg față de 8—30 mg la normal). Recent se propune ca test excreția de hidroxiprolină și fosfor după perfuzia de calciu (15 mg calciu/kilocorp), care scade la toți indivizii normali sau suferind de alte boli decît hiperparatiroidismul, în care nu este influențată (43). Diagnosticul diferențial se face cu alte condiții clinice în care există o scădere a masei osoase calcifiate, fie prin anabolism insuficient, fie prin catabolism crescut. Dintre acestea, cităm : osteoporoza ; osteomalacia (rahitismul adultului), în care însă calcemia este normală sau scăzută și calciuria mică ; osteogeneza imperfectă, în care valorile mineralelor sanguine sînt normale ; cu boli osoase localizate, ca displazia fibroasă poliostotică Albright ; cu boala Paget, de care o diferențiază deformările osoase ale craniului și membrelor și biochimia sîngelui, cu valori normale de calciu și fosfor, dar fosfataze alcaline foarte mari ; mielomul multiplu, cu calcemie mare, dar fosforemie de obicei normală, hiperglobulinemie, albumine Bence-Jones în urină și prezența celulelor plasmatice în sîngele periferic și biopsia medulară etc. ; sindromul de hiperparatiroidism paraneoplazic (diagnostic foarte dificil) ; neoplasmele cu metastaze osoase, cu calcemie crescută, fosfor normal și modificări radiologice caracteristice ; cu chisturile osoase solitare, epulis și, foarte rar, neurofibromatoza cu leziuni osoase. Diagnosticul diferențial mai trebuie făcut cu alte boli care se însoțesc de hipercalcemie, cu hipervitaminoza D sau sindromul de lapte și alcaline. Diagnosticul diferențial cel mai important este cu hiperparatiroidismul secundar.

Acesta apare în condiţii de stimulare paratiroidiană, prin hipocalcemie sau prin hiperfosforemie, stimulii fiziologici ai paratiroidei. Prima condiţie se realizează rar, în pierderi de calciu prin diaree cronice, care pot coborî calcemia la valori atît de scăzute încît să apară tetania. Scăderea calcemiei stimulează paratiroidele, corectînd parţial tulburarea, prin calciul pe care parathormonul îl mobilizează din oase. Mai frecvent, hiperparatiroidismul secundar apare în unele nefropatii cronice. În cazul nefropatiilor glomerulare, scăderea filtrării glomerulare antrenează retenţia de fosfor. Aceasta stimulează paratiroidele, care scad reabsorbţia tubulară de fosfor (a cărui eliminare rămîne totuşi subnormală), dar în acelaşi timp mobilizează calciul din oase. În nefropatiile tubulare cu pierdere de fosfor se produce în acelaşi timp hipercalciurie, prin deficienţa sintezei de amoniac în tubii renali. Pierderea de calciu stimulează paratiroidele, ducînd la osteoliză. Cele două mecanisme se pot combina în nefropatiile glomerulo-tubulare. În hiperparatiroidismul secundar, fosforemia poate fi deci crescută, normală sau scăzută; calcemia este normală sau scăzută; există acidoză; fosfataza alcalină este crescută; fosfaturia şi calciuria depind de tipul nefropatiei. Boala osoasă din hiperparatiroidismul secundar bolilor renale este o osteită fibroasă generalizată, întru totul asemănătoare celei din hiperparatiroidismul primar sau, dacă hipercalciuria este mare, similară osteomalaciei.

Tratamentul hiperparatiroidismului primar este exclusiv chirurgical, extirparea tumorii sau paratiroidelor hiperplazice ducînd la vindecarea bolii. De cele mai multe ori însă, bolnavul rămîne cu deformări osoase importante, din cauza chisturilor şi fracturilor vicios consolidate.

Parathormonul are un rol esenţial în menţinerea homeostaziei calciului şi fosforului. În hiperparatiroidism, osul prezintă o creştere a distrugerii osoase prin stimularea formării şi a activităţii osteoclastelor, dar şi o stimulare a formării osului, cu numeroase osteoblaste. Procesul destructiv dominînd, duce la resorbţie osoasă şi hipercalcemie. Trabeculele osoase îşi menţin arhitectura, dar sînt subţiri şi, în locurile de resorbţie osoasă mare, apar chisturi pline cu lichid şi tapisate cu ţesut fibros. Procesul atinge în mod electiv corticala subperiostică a oaselor lungi, dar şi coloana vertebrală, craniul, maxilarul inferior. Tumorile brune sînt mase solide de ţesut moale, fără os stratificat, compuse din celule conjunctive din măduva osoasă, osteoblaste şi osteoclaste (10). Distrugerea afectează în acelaşi timp toate unităţile osoase, dar există zone cu sensibilitate mai mare, care sînt părţile mai vechi ale osului. Mecanismul de distrugere osoasă este esenţial normal, numai că este accelerat şi depă-

şeşte formarea de os nou. Pierderea de ţesut osos este, atît în cantitatea de substanţă fundamentală, cît şi de colagen şi de calciu (26). *In vitro,* observaţiile sînt similare. Parathormonul influenţează substanţa fundamentală osoasă, crescînd solubilitatea glicoproteinelor din matricea osoasă, cu creşterea consecutivă a MPZ în ser şi urină. Efecte similare are şi asupra glicoproteinelor, cu grade înalte de polimerizare, din alte ţesuturi, ceea ce explică apariţia pancreatitei şi a ulcerului. Parathormonul produce inhibiţia sintezei, degradarea accelerată a colagenului osos (178). Hidroxiprolina creşte în sînge şi urină în hiperparatiroidism sau după administrarea de parathormon (238) şi scade după paratiroidectomie (282). Excreţia mare de hidroxiprolină nu este specifică hiperparatiroidismului. Degradarea colagenului *in vivo* sau în culturi de ţesuturi tratate cu parathormon este rezultatul stimulării unei enzime colagenolitice eliberată de osul în resorbţie şi care este stimulată de parathormon (299). *In vitro,* pe culturi de ţesut osos, sub influenţa parathormonului creşte oxidarea glucozei pe calea Embden-Meyerhoff (crescînd producţia de lactat) şi a ciclului Krebs (373). Studii histochimice ale enzimelor ciclului Krebs în osteoblastele animalelor normale şi tratate cu parathormon au arătat că, în celulele transformate sub influenţa hormonului, lipseşte izocitric-dehidrogenaza, ceea ce duce la oprirea acidului Krebs la d-izocitrat. Excesul de izocitrat ar permite solubilizarea calciului din substanţa minerală osoasă, scăzînd pH-ul sau formînd complexe cu calciul liber. S-a mai atribuit această solubilizare a calciului mineral creşterii acidului lactic, iar alţii o consideră secundară proteolizei matricei osoase, compuşii de degradare a proteinelor avînd efect chelator asupra calciului. Acţiunea parathormonului asupra osului s-ar exercita prin inducţia sintezei unor sisteme enzimatice la nivelul genelor (455). Activarea genelor s-ar realiza prin modificarea mediului ionic al celulei, pe care o produce hormonul, iar controlul translocaţiei ionilor poate modifica metabolismul energetic al celulei.

OSTEOPOROZA

Osteoporoza, prin simptomatologia dureroasă care o însoţeşte, este unul din cele mai frecvente motive de consultaţie medicală, mai ales la femeile peste 50 de ani. Osteoporoza apare într-o serie de boli endocrine. Efectul hormonilor asupra metabolismului osos este un aspect particular al unor efecte generale metabolice şi în special asupra ţesuturilor mezenchimale. Tulburarea echilibrului osteogeneză-osteoliză se poate realiza fie prin predominanţa cata-

bolismului (prin hormoni tiroidieni), fie prin insuficienţa anabolismului (în carenţele de hormoni sexuali), fie prin exagerarea catabolismului osos cu inhibiţia concomitentă a anabolismului (hipercorticismul spontan sau iatrogen) sau prin încetinirea metabolismului osos (în hipotiroidie şi hipoparatiroidism).

Incidenţa mare şi coincidenţa debutului cu perioada postmenopauză au făcut ca cea mai obişnuită dintre formele de osteoporoză să fie denumită *osteoporoza de climacteriu.* Această formă este descrisă şi ca tipul osteoporozei comune, deoarece în osteoporoza senilă intervin alţi factori care alterează tabloul clinic şi histopatologic. În cunoscuta sa clasificare, Albright (10) a definit osteoporoza ca rezultatul diminuării tramei proteice a osului, cu pierderea consecutivă de calciu, spre deosebire de osteomalacie, caracterizată prin sinteză normală proteică, dar lipsa calcifierii osteoidului format. Astăzi este tendinţa să se folosească denumirea de osteopenie sau atrofie osoasă, specifică bolii fiind cantitatea redusă de ţesut osos pentru vîrsta şi talia individului respectiv, sub nivelul necesar pentru funcţia mecanică a scheletului. Osteopenia se realizează, atît prin deficit al tramei proteice, cît şi prin demineralizare, iar ca mecanism, atît prin osteogeneză insuficientă, cît şi prin osteoclazie exagerată.

Boala afectează în special femeile, în perioada postclimacterică, la cîţiva ani după menopauză. La bărbaţi, osteoporoza apare mai tîrziu şi mult mai rar, în cadrul osteoporozei senile. Există o formă idiopatică juvenilă, care ar putea fi o entitate aparte. Simptomatologia clinică şi aspectele radiologice sînt foarte cunoscute. Calcemia este normală, ca şi fosforemia şi fosfataza alcalină. Calciuria, de obicei normală, poate fi crescută în perioadele evolutive ale bolii şi scăzută în fazele avansate. La examenul anatomopatologic se remarcă o subţiere a corticalei osului şi o atrofie a traveelor spongioase. Histologic se observă o subţiere a structurilor osoase, afectînd totdeauna mai precoce şi mai intens osul spongios, decît sistemele haversiene ale osului compact. Traveele osoase sînt mai subţiri şi în număr mai mic decît în osul normal şi pot apărea întrerupte, fragmentate. Ele sînt însă constituite dintr-un os normal calcifiat, fără margine de substanţă osteoidă (cum se observă în osteomalacie). După Rubens-Duval (citat de 64), activitatea osteoblastelor, cît şi a osteoclastelor apare redusă. Dimpotrivă, Frost (190) găseşte o creştere a activităţii osteoclastelor. Cum boala evoluează în puseuri, cu perioade de acalmie, ambele aspecte sînt posibile.

Patogenia osteoporozei a dat naştere la numeroase discuţii în ultimii ani şi nu este complet elucidată. Osul este un ţesut foarte activ biologic, în permanentă remaniere, echilibrul rezultînd din

bilanţul între formare şi distrugere, între sinteză şi resorbţie, printr-un proces de autoreglare intrinsecă peste care se suprapune controlul factorilor endocrini şi nervoşi. Teoretic, reducerea masei osoase apare în orice tulburare a acestui echilibru, în favoarea distrugerii faţă de formare, indiferent dacă aceasta din urmă este normală, crescută sau scăzută. Albright a atribuit osteoporoza deficitului de construcţie a tramei proteice a osului, cu resorbţie normală. Aceasta s-ar realiza prin scăderea aportului proteic, diminuarea activităţii osteoblastelor sau deficitul de vîrstă al hormonilor sexuali anabolizanţi proteici. În sprijinul ipotezei lui Albright este apariţia osteoporozei curînd după menopauză la femei, la care insuficienţa gonadică se instalează mai brusc şi mai devreme decît la bărbat, la care efectiv osteoporoza apare mai rar şi mai tîrziu. La persoane gonadectomizate sau care au insuficienţe gonadice severe, în panhipopituitarism sau în cazul ageneziei gonadice (sindrom Turner), boala apare la vîrstă tînără.

Faptele experimentale contradictorii nu aduc un sprijin net acestei teorii. Totuşi, este cunoscut rolul anabolizant osos pe care-l au estrogenii la om, în perioada pubertară, provocînd diferenţierea celulelor osoase, creşterea în lungime a osului şi osificarea cartilajelor de creştere. Administrarea de estrogeni în doze mari la om reţine calciul şi scade excreţia renală de calciu şi fosfor la indivizii cu osteoporoză. Doze foarte mari (folosite în tratamentul cancerului) pot da hipercalcemie marcată. Retenţia de calciu se însoţeşte şi de retenţie de azot. Efectul anabolizant al androgenilor naturali şi al derivaţilor lor sintetici este mai important şi se exercită, nu numai asupra structurilor genitale, dar şi asupra muşchilor, oaselor şi rinichiului. Testosteronul şi derivaţii săi au efecte anabolizante asupra sintezei de proteine şi MPZ din os şi induc bilanţ pozitiv de azot, fosfor, calciu, potasiu şi sodiu (287). Androgenii antagonizează efectul catabolizant al cortizolului asupra colagenului (314). Acţiunea lor, ca şi în cazul estrogenilor, se exercită la nivel genetic, stimulînd sinteza acizilor ribonucleici, transmiţători ai informaţiei genetice, şi secundar sintezele proteice. Studii de kinetică a stronţiului sugerează un efect mai curînd anticatabolic al hormonilor sexuali, suprimînd resorbţia osoasă, decît o stimulare a anabolismului (161, 244).

S-a mai incriminat în patogenia osteoporozei un hipercorticism relativ. Cu vîrsta, scade nu numai secreţia hormonilor gonadici, dar şi aceea a androgenilor suprarenali. Raportul glucocorticoizi/androgeni creşte în favoarea glicocorticoizilor, al căror efect catabolizant osos este cunoscut din boala Cushing şi hipercorti-

cismul terapeutic. Acest raport ar fi mai sever dezechilibrat la indivizii cu osteoporoză (244).

În ultimii ani, cercetările — fără a infirma complet rolul deficitului de hormoni sexuali — s-au îndreptat în altă direcţie. Studii de bilanţ calcic, de kinetică a radiocalciului şi de morfologie arată că formarea de os nu este grav alterată în osteoporoză. Se observă microfracturi trabeculare cu formare de calus, activitate osteoblastică şi calcifiere normală. În schimb, activitatea osteoclastică poate fi crescută (190, 459). Studiile cu calciu şi stronţiu radioactiv la animalul cu osteoporoză prin carenţă de calciu arată o retenţie crescută de substanţă radioactivă şi o edificare osoasă rapidă. La om, cu aceleaşi metode, nu se găsesc diferenţe între normali şi bolnavii cu osteoporoză în ceea ce priveşte formarea osului (244, 327, 416). Dimpotrivă, alţi autori (161) observă scăderea formării osoase, corelînd cu gravitatea semnelor clinice şi radiologice. Eisenberg (161), într-un studiu recent, găseşte o scădere cu 40% a depunerii de os, iar Dymling (156) o scădere de 27%. Cu ajutorul fixării P^{32} se găseşte că fixarea sărurilor în oase este scăzută la o treime din valoarea normală în osteoporoza idiopatică şi o creştere a distrugerii osoase în puseurile evolutive ale bolii. Defectul de formare a osului nu este constant, în funcţie de puseurile evolutive. În perioadele de dezechilibru, apoziţia normală ar putea fi depăşită de resorbţia excesivă (573).

Nordin, cu ajutorul studiilor metabolice, arată că bilanţul azotat nu este de obicei negativ în osteoporoză, iar tratamentul cu estrogeni scade puţin excreţia de azot (416). Experimental, carenţa de proteine nu permite obţinerea osteoporozei, dar aceasta se realizează la diferite specii prin regim carenţat în calciu şi se corectează la administrarea de săruri de calciu (214). Nordin (416, 417) a emis ipoteza că osteoporoza este consecinţa creşterii rebsorbţiei osoase din cauza unui bilanţ negativ calcic prelungit. Acest autor a demonstrat că regimurile carenţate în calciu sînt relativ frecvente. O mare parte din populaţie ar avea o raţie de calciu scăzută în alimentaţie, deoarece el apreciază că nevoia de calciu este de 10 mg/kilocorp pe zi, fiind subestimată de cercetările mai vechi. Osteoporoza apare rareori la indivizi a căror ingestie zilnică de calciu este peste 1 g şi mult mai frecvent la cei cu ingestie scăzută. Totuşi, nu toţi cei cu regim carenţat fac osteoporoză, deoarece capacitatea de adaptare a diferiţilor indivizi la regimul sărac în calciu este foarte variabilă. Deficitul de calciu se poate realiza şi prin tulburarea absorbţiei intestinale de calciu. Aceasta scade cu vîrsta, dar în timp ce Caniggia şi colaboratorii (86) găsesc că este scăzută şi tardivă în osteoporoză, alţii nu confirmă aceste observaţii (20).

Avioli și colab. (20) observă o corelație inversă semnificativă între absorbția de Ca^{45} la o oră și vîrstă, care pare a fi un proces fiziologic de senescență. Absorbția este însă normală la grupul de bolnavi cu osteoporoză cercetat de ei, dacă valorile se raportează la cele obișnuite pentru vîrsta respectivă. Malabsorbția, steatoreea, gastrectomia induc 15% din osteoporoze, dar se însoțesc mai des de osteomalacie sau osteoporomalacie. Ingestia de calciu și proteine este deseori scăzută în mod voluntar la persoanele în vîrstă, care consumă mai puțină carne și lapte. În ultimii ani, recomandarea regimurilor sărace în grăsimi în tratamentul aterosclerozei duce la carență de vitamină D, ceea ce scade absorbția calciului. Același efect îl au regimurile desodate (sub 30 mEq/zi) recomandate curent în tratamentul hipertensiunii. În mod normal, individul se adaptează la scăderea cantității de calciu alimentar prin creșterea absorbției intestinale și scăderea excreției renale de calciu. După Nordin, defectul în osteoporoză ar consta în incapacitatea de adaptare a rinichiului la scăderea ingestiei de calciu. Acesta ar fi rezultatul unei tare renale, eventual ereditare, sau a unor factori renali, ca infecțiile cronice urinare, care scad reabsorbția renală de calciu. Mai plauzibilă ni se pare ipoteza lui Heaney (244), care crede că osteoporoza este rezultatul adaptării homeostatice în condiții speciale de solicitare a mecanismului de reglare a calcemiei. Homeostaza calcică a calciului ionizat în lichidele organismului este asigurată în mod esențial de parathormon, prin acțiunea sa asupra a trei organe-țintă : intestinul, rinichiul și osul. Dacă ingestia de calciu este practic egală cu excreția, resorbția osoasă se echilibrează cu depunerea de os și masa osoasă nu se modifică. O modificare a unuia din aceste elemente antrenează modificarea tuturor, prin acțiunea parathormonului, pînă ce întregul sistem trece într-un alt echilibru dinamic. Homeostaza calcică se poate menține în acest fel, dar masa osoasă poate suferi modificări importante. Deficitul de calciu din regim stimulează secreția de parathormon. Acesta corectează calcemia prin accelerarea resorbției osoase cu eliberare de calciu, creșterea reabsorbției intestinale și a reabsorbției tubulare renale de calciu. Absența hormonilor gonadici crește sensibilitatea osteoclastelor la parathormon, osul devenind mai sensibil la acțiunea hormonului, sau crește sensibilitatea matricei proteice la activitatea osteoclastelor. Aceasta provoacă creșterea distrugerii osoase, cu tendință la hipercalcemie, ceea ce inhibă secreția de parathormon. Dar, în lipsa acesteia, scade absorbția intestinală și crește excreția fecală și eliminarea renală de calciu. Sistemul intră în alt echilibru, dar bilanțul calcic este negativ. Același rezultat se poate realiza prin incapacitatea rinichiului de a reține calciul, ca în cazul pielo-

nefritei cronice. Obiecţia că nu se găsesc dovezi de hiperfuncţie paratiroidiană (histologice sau biologice) în osteoporoză nu este valabilă, deoarece în această teorie este vorba de adaptări homeostatice în limite apropiate de cele fiziologice şi, probabil, de perioade intermitente de stimulare funcţională, coincizînd cu puseurile evolutive ale afecţiunii. Secreţia crescută de hidroxiprolină în osteoporoză (490) ar fi un semn de activare paratiroidiană, iar scăderea ei la tratament calcic arată că fenomenul este secundar carenţei de calciu. Echilibrul între răspunsul osului, intestinului şi rinichiului în adaptarea homeostatică a calcemiei prin parathormon depinde şi de alte componente ale mediului intern (corticosteroizi, tiroxină etc.), de răspunsul tisular legat de factori genetici, vîrstă sau boală. Se înţelege că osteoporoza poate apărea fără cauză evidentă, dacă scheletul trebuie să facă faţă mai mult decît poate necesităţilor minerale ale organismului. Aceste ipoteze care susţin rolul carenţei de calciu în patogenia osteoporozei sînt susţinute de numeroase studii care confirmă aportul alimentar scăzut de calciu în această boală şi rezultatele bune ale calciterapiei (239, 260, 337). În contrast cu aceste studii, alţi cercetători caută alte explicaţii pentru patogenia osteoporozei. Astfel, Urist (citat de 573) postulează existenţa unui factor antiosteoporotic deficitar la cei care fac boala. Lafferty şi colab. (327) susţin exagerarea resorbţiei osoase în contrast cu depunerea normală, care ar fi un caracter fundamental al osteoporozei şi ar ţine de modificări de vîrstă. Little şi Kelly (341) descriu alterări ale substanţei fundamentale şi ale fibrelor de colagen în matricea osoasă, vizibile cu microscopul electronic şi a căror cauză ar fi tulburarea funcţională a osteocitelor, rezultat al carenţei hormonilor gonadici. Considerarea osteoporozei ca un fenomen „fiziologic" de vîrstă este susţinută de cercetările lui Krokowski (318), după care, practic, toate femeile ar avea osteoporoză la o cercetare în serie. Totuşi, apariţia osteoporozei după castrare şi în agenezia gonadică este un fapt bine dovedit şi nu se poate explica decît prin carenţa de hormoni sexuali. El însuşi admite că scăderea cantităţii totale de calciu din schelet se însoţeşte de o creştere a cantităţii de calciu din ţesuturile moi, ceea ce se potriveşte foarte bine cu acţiunea parathormonului. Chiar dacă osteoporoza este un fenomen de vîrstă, la realizarea ei contribuie o serie de factori hormonali.

Descoperirea recentă a unui nou hormon cu acţiune asupra metabolismului calciului deschide noi posibilităţi de cercetare în endocrinologia osteoporozelor. Existenţa unui hormon hipocalcemiant a fost dovedită şi toate argumentele existente arată că el este secretat de tiroidă (403). Tirocalcitonina aministrată în canti-

tăţi de 1 μg scade rapid nivelul plasmatic al calciului şi fosforului la şobolan, prin efect direct pe os, în care creşte depunerea de fosfat de calciu şi inhibă procesul resorbtiv în osul în care acest proces a fost stimulat de parathormon. Tirocalcitonina ar juca un rol important în fiziologia şi patologia osului, care pare a fi organul-ţintă al acestui hormon. Recent s-a descris la o familie cu osteopetroză ereditară o creştere a concentraţiei de tirocalcitonină la indivizii afectaţi. Perfuzia de tirocalcitonină scade excreţia de Ca, P, Mg, stronţiu şi hidroxiprolină şi scade caclemia crescută prin osteoliză în caz de metastaze osoase (180). Se sugerează rolul scăderii tirocalcitoninei în patogenia osteoporozelor şi sînt de aşteptat cercetări în această direcţie, ca şi încercări de tratament cu tirocalcitonină în această boală.

Diagnosticul osteoporozei în faza de stare este destul de uşor, dar el nu poate fi pus cu siguranţă decît cînd transparenţa radiologică a crescut prin pierderea unei părţi importante din masa osoasă şi deci cînd tulburarea este foarte greu de corectat. De aceea încercări de ameliorare a tehnicii radiologice sau încercarea de a găsi alte metode de diagnostic precoce sînt absolut necesare. Recent s-a pus la punct un procedeu bazat pe transmisiunea vibraţiilor sonore prin os, care permite să se pună în evidenţă variaţii ale densităţii osoase de $\pm 3\%$ (488).

O atenţie deosebită trebuie acordată investigaţiei factorilor etiologici ai afecţiunii. Bolnavul trebuie investigat asupra posibilităţii unui regim alimentar dezechilibrat, cu carenţă de proteine, calciu, vitamină D sau vitamină C. Un factor de luat în considerare este lipsa de exerciţiu fizic, comună la oamenii în vîrstă. Se ştie că imobilizarea forţată (fracturi, afecţiuni cronice neurologice etc.) se însoţeşte de osteoporoză marcată, sugestiv denumită osteoporoză de neîntrebuinţare. Este demonstrat că resorbţia osoasă este crescută în această situaţie, ca şi excreţia de calciu. Posibilitatea scăderii absorbţiei intestinale de calciu trebuie de asemenea investigată. Gastrectomia scade absorbţia intestinală de calciu prin scăderea pH-ului intestinal. Carenţa mare de calciu, fosfor şi vitamină D în sindromul de malabsorbţie dă însă mai frecvent osteomalacie, ca şi steatoreea, în care calciul se pierde ca săpunuri, prin combinaţia cu acizii graşi. Lipsa altor ioni (Na, Mg) influenţează de asemenea absorbţia calciului. Pierderea excesivă de calciu prin tubul digestiv (enteropatia cu pierdere de calciu, descrisă de Vesin şi Milhaud) (569) deşi destul de rară, poate fi o cauză de osteoporoză. Pierderea renală de calciu trebuie luată şi ea în considerare. Ea apare, fie prin infecţie renală, fie prin „diabet calcic", în unele nefropatii tubulare. Acestea se însoţesc mai des de rahitism.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu numeroase stări în care apare demineralizarea scheletului. Ușurința diagnosticului nu trebuie să neglijeze această posibilitate. Osteoporoza este, în ultimă instanță, un diagnostic prin eliminare, după ce un examen atent a înlăturat posibilitatea altor afecțiuni care dau dureri osoase și decalcifiere. Dintre acestea trebuie amintite în primul rînd hiperparatiroidismul primar, secundar sau paraneoplazic (în forma cu osteoporoză difuză), boala Cushing sau hipercorticismul iatrogen, tireotoxicoza, diabetul zaharat, mielomul multiplu, metastazele osoase, boala Paget etc. În mod excepțional, în forme extinse și dureroase, diagnosticul diferențial se face cu afecțiuni reumatice. În formele dubioase sînt necesare examene radiologice, biochimice, teste funcționale, eventual biopsie osoasă. Dintre testele funcționale, hipercalcemia provocată produce o creștere importantă a calciuriei, calciul fiind insuficient reținut în osul cu tramă proteică insuficientă. Calciuria crește prin același mecanism, la testul cu vitamină D, care mărește absorbția intestinală a calciului. Scăderea absorbției intestinale a calciului în testul cu fitat nu scade calciuria (sau o modifică foarte puțin), prin lipsa adaptării renale la ingestie scăzută de calciu și prin osteoliza crescută.

Forma de osteoporoză postmenopauză la femei are în general o evoluție lungă și un prognostic bun. Boala evoluează lent, în ani, fără modificări majore biochimice și de kinetică a calciului, cu perioade lungi de liniște în care activitatea osului este scăzută, atît în ceea ce privește formarea, cît și dezintegrarea.

Osteoporoza idiopatică la bărbați are o evoluție severă, mai ales la tineri. Biopsia osoasă arată semne de resorbție osteoclastică, probabil prin activarea paratiroidelor. Absorbția intestinală de calciu este normală sau ușor scăzută, dar excreția renală este masivă după perfuzia de calciu. Hioco (260) o interpretează ca un diabet calcic, iar Dent și Friedman (145) găsesc semne de hiperactivitate suprarenală care ar interveni în catabolismul osos.

În osteoporoza senilă, care începe, ca și osteoporoza postclimacteriu, cu afectarea coloanei și bazinului, dar interesează întreg scheletul în stadiile finale, sînt de luat în considerare aceiași factori pe care i-am discutat : lipsa exercițiului fizic, factorii endocrini, bilanțul negativ de azot, fosfor și calciu prin regimuri neechilibrate, scăderea secreției gastrice și a absorbției intestinale cu vîrsta etc. În osteoporoza senilă se adaugă deseori un proces de osteomalacie, prin deficitul foarte frecvent de vitamină D, indicat de scăderea produsului Ca $\times$ P. Nordin crede că, pentru a realiza o absorbție suficientă de calciu la oamenii în vîrstă, trebuie forțat transportul prin mucoasa intestinală cu cantități de calciu mai mari decît nor-

mal (12 mg/kilocorp/zi). Frost crede că osteoporoza senilă implică o aberaţie a celulelor mezenchimale de origine a celulelor osoase. Acestea ar evolua în osteoclaste, resorbţia osului făcîndu-se normal, dar nu în osteoblaste, din care cauză reconstrucţia osului este insuficientă. Ar fi una din expresiile pierderii informaţiei genetice cu vîrsta, care duce la scăderea progresivă a osului nou-format (190).

În ultimul timp s-a semnalat apariţia unor osteoporoze severe în cursul tratamentelor cronice cu heparină (278). Dozele moderate (100 mg/zi) nu au provocat alterări ale scheletului, chiar la tratamente lungi de 2—16 ani (411). Dozele mari (peste 150 mg/zi) induc alterări importante, osteoporoză cu fracturi multiple vertebrale. S-a dovedit că heparina stimulează resorbţia osoasă, sinergic cu parathormonul (dar nu prin intermediul lui), crescînd activitatea colagenazei (411) şi a fosfatazei acide din lizozomii osteoblastelor, efect realizat prin diminuarea stabilităţii membranelor lizozomale.

Mecanismul de producere a celorlalte osteoporoze endocrine este similar osteoporozei comune : resorbţia întrece formarea, indiferent dacă ambele procese sînt lente, ca în hipercorticism, sau excesiv de rapide, ca în tireotoxicoză.

Osteoporoza prin glicocorticoizi se observă în boala Cushing şi în hipercorticismul iatrogen, care este destul de frecvent. În ambele situaţii este unul din semnele constante şi care antrenează complicaţii severe. Ca şi în osteoporoza comună, atît în boala Cushing, cît şi în corticoterapia prelungită, sînt afectate în special craniul, coloana vertebrală, coastele şi bazinul. În boala Cushing, frecvenţa este de 73% (508). Transparenţa oaselor apare crescută la examenul radiologic şi, cu timpul, bolnavul face toate complicaţiile osteoporozei comune pînă la fracturi spontane ale bazinului şi coastelor. În ultimii ani s-au descris numeroase cazuri de artropatii severe, care apar la bolnavii trataţi peste un an cu corticosteroizi, constînd din leziuni rapid destructive, localizate mai ales la nivelul articulaţiei coxo-femurale, unde se produce osteonecroza capului femural. Survine de obicei, pe vechi leziuni articulare, în care suprimarea durerii şi osteoporoza agravată de corticoterapie permit o uzură mecanică rapidă. Un rol important în aceste necroze masive are probabil vasculita necrotică a colagenozelor, agravată de corticoterapie. În cazul corticoterapiei sînt mai expuşi bolnavii imobilizaţi, cu afecţiuni articulare, ca poliartrita reumatoidă. Cauza interesării osoase este în acţiunea glucocorticoizilor asupra metabolismului proteic şi calcic al osului. Glucocorticoizii inhibă creşterea oaselor şi formarea calusului osos, prin dublul lor efect catabolic şi antianabolic asupra proteinelor. Anabolismul osos este scăzut, iar resorbţia activă, *turnover*-ul metabolic general fiind însă încetinit (450). Cor-

tizolul și derivații săi cresc catabolismul proteic (stimulează enzimele interesate în desaminare și transaminare), utilizînd proteinele pentru gluconeogeneză. Osul este una din sursele acestor proteine, împreună cu mușchii, pielea, țesuturile limfatice. După constituirea osteoporozei, cu scăderea importantă a activității osteoblastice și a masei osoase, *turnover*-ul metabolic al osului nu mai este decît de 10% din normal. Cortizolul influențează și metabolismul calciului. El inhibă transportul calciului prin membranele celulare, scăzînd absorbția intestinală și reabsorbția tubulară renală, ceea ce scade calcemia și crește calciuria. Stimularea paratiroidelor în această situație ar contribui și ea la osteoporoză (111). După suprarenalectomie, deși ritmul formării osului crește (459), ameliorarea nu apare radiologic (508).

În tireotoxicoză, osteoporoza este frecventă. Ea este vizibilă radiologic în o cincime din cazuri. Transparența oaselor crescută și corticala subțiată apar numai la unii bolnavi, dar pe biopsii sînt aproape constante în cazurile în care s-au cercetat. Asocierea hipertiroidiei cu menopauza poate realiza osteoporoze cu evoluție rapidă, cu colaps vertebral (372). Ca și în hipercorticism, efectul este dublu, pe metabolismul proteic și calcic, dar mai puțin sever, hormonii tiroidieni stimulînd și anabolismul, nu numai catabolismul. Stimularea metabolismului osos este extrem de intensă. În doze fiziologice, hormonii tiroidieni sînt anabolizanți, stimulînd creșterea și diferențierea osului. Acționează asupra condroblastelor, activînd stadiile care preced osificarea : hipertrofia condroblastelor și invazia vasculară. În lipsa hormonilor tiroidieni, cartilajele de conjugare rămîn deschise, iar oasele nu cresc. Tiroxina stimulează refacerea osului după fracturi, care este inhibată de hipotiroidie. Administrarea experimentală de doze mari de tiroxină produce osteoporoză, iar dozele excesive dau osteomalacie. În osteoporoza tireotoxică, țesutul osos este normal constituit și mineralizat, dar redus de volum în formele severe, în care apar numeroase cavități de resorbție și procese de neoformare osoasă similare celor din hiperparatiroidism, cu arii de distrugere osoasă (adevărată osteită fibroasă) și fracturi spontane. Osteoporoza în tireotoxicoză este expresia catabolismului exagerat produs de dozele toxice de hormoni tiroidieni, care antrenează topirea adipozității, a maselor musculare și a tramei proteice osoase. Bilanțul azotat este negativ, iar excreția de hidroxiprolină crește, semn de degradare a colagenului. *Turnover*-ul metabolic al calciului este accelerat. Fondul comun de calciu este crescut, iar fosfataza alcalină poate depăși valorile normale. Calcemia poate crește, prin mobilizarea calciului din oase, pînă la valori toxice. Hormonii tiroidieni scad transportul activ de calciu în intestin (187)

și măresc calciuria prin hipercalcemie și creșterea filtrării glomerulare, ca și prin scăderea reabsorbției tubulare de calciu (569). Bilanțul calcic este negativ la foarte mulți din hipertiroidieni (187). Fosforemia este normală sau scăzută, ca și fosforuria. Absorbția de fosfor este crescută, iar *turnover*-ul fosforului osos este accelerat. Efectele sînt proprii hormonilor tiroidieni. Paratiroidele apar normale histologic, iar probele funcționale paratiroidiene sînt de asemenea normale. După tratamentul hipertiroidiei, refacerea scheletului este lentă.

În mod paradoxal, osteoporoza se întîlnește frecvent în acromegalie, deși hormonul somatotrop este hormonul anabolizant osos prin excelență. STH stimulează activitatea țesuturilor mezenchimale, sinteza MPZ și a colagenului. Creșterea excreției de hidroxiprolină în acromegalie sau după administrarea experimentală de STH este expresia *turnover*-ului osos accelerat (129). STH stimulează de asemenea creșterea osului, efect bine cunoscut și indispensabil în creștere. La acromegali, osteoporoza este la început o falsă imagine, datorită aspectului traveelor osoase, mai grosolane, cu spații mai mari și desen accentuat, ca în osteoporoza comună. Ulterior apare osteoporoza adevărată, deoarece, deși formarea de os nou periostal este excesivă, apare resorbția osoasă spongioasă și demineralizarea. Osteoporoza este uneori severă, pînă la liză osoasă, cu formare de chisturi, explicată prin insuficiența gonadică precoce și prin bilanțul negativ de calciu. STH crește calciuria (probabil prin creșterea filtrării glomerulare), care este compensată prin creșterea resorbției intestinale, numai dacă regimul este suficient de bogat în calciu. Este aproape sigură o participare a paratiroidelor, deoarece STH crește reabsorbția tubulară de fosfor, hiperfosforemia fiind caracteristică bolii, dar fiind în același timp și un stimul pentru paratiroidă. Se semnalează, de altfel, cazuri de acromegalie cu hiperplazie paratiroidiană. Osteoporoza se agravează în stadiile finale, în care apare insuficiența hipofizară.

În insuficiența hipofizară se observă osteoporoze importante în 20% din cazuri, care se explică prin insuficiența pluriglandulară, starea de nutriție precară și lipsa activității fizice a bolnavilor.

Tratamentul osteoporozei, din cele expuse, apare destul de logic, deși el este în fond patogenic, etiologia bolii nefiind cunoscută. În cazurile în care se evidențiază un factor etiologic (tulburare digestivă, endocrinopatie etc.), acesta va fi tratat în primul rînd.

Se recomandă măsuri igieno-dietetice, care pot preveni osteoporoza de vîrstă și care sînt utile și în tratamentul osteoporozei constituite. Echilibrarea regimului alimentar, cu reeducare alimentară la nevoie, este obligatorie. Regimul va conține suficiente pro-

teine animale (preventiv, 1 g/kilocorp ; curativ, chiar mai mult) ; un minimum de grăsimi sau suplimentare cu vitamină D în caz de regim antiaterogen. Este indicată mişcarea, gimnastica medicală, exerciţiul uşor în măsura în care este posibil după apariţia deformărilor. Tratamentul balneo- şi fizioterapic, masajul, analgezicele care corectează tulburarea relaţiilor musculatură-schelet, eventual tratamentul cu miotonolitice în caz de contractură musculară, va fi condus de reumatolog şi se va aplica de la caz la caz. Eventual, tratamentul ortopedic, în cazurile severe, poate fi indicat. Sedativele, hipnoticele pot fi necesare pentru asigurarea odihnei în caz de dureri mari. Tranchilizantele sînt utile în nevrozele de climacteriu în care există tendinţa la exagerarea simptomelor.

Tratamentul tulburării metabolice se bazează pe utilizarea steroizilor sexuali şi a calciterapiei. Steroizii sexuali utilizaţi — după preferinţa şi experienţa fiecăruia — sînt androgenii, estrogenii sau combinaţia lor. Scopul utilizării lor este stimularea anabolismului proteic şi inhibiţia osteolizei. La bărbaţi se utilizează, bineînţeles, androgenii, cu rezerva modificărilor metabolismului lipidic (în sens aterogen) produse de testosteron. De aceea sînt de preferat anabolizantele de sinteză, al căror efect asupra retenţiei de azot, calciu şi fosfor este tot atît de bun, dar care au efecte mai slabe asupra metabolismului lipidic. La femei este indicată utilizarea lor exclusivă, deoarece sînt mai puţin virilizante decît testosteronul. Nu trebuie uitat însă că la doze mari şi administrare prelungită, toate sînt virilizante. Tratamentul se va face cu testosteron în doze de 25 mg de 3 ori pe săptămînă sau 100 mg la 7—10 zile, în preparate cu resorbţie lentă (Testolent). Dintre anabolizante, cele mai utile sînt cele cu cel mai mare coeficient terapeutic, puternic anabolizante şi slab virilizante : 4-clortestosteron (Steranabol) 25 mg pe zi sau la 2 zile intramuscular ; metandienon (Dianabol sau Nerobol) 5—10 mg/zi ; 19-norandrostenoron (Durabolin sau Decadurabolin) 10—25 mg pe săptămînă ; 17-α-etil-17-betahidroxi-Δ-4-estren (Orgabolin) 4—6 mg/zi etc. Mai puţin activ şi mai virilizant este metilandrostendiolul (Madiol) 25—50 mg/zi. Sînt de preferat preparatele active peroral, fiind vorba de tratamente prelungite. În toate cazurile, administrarea trebuie să fie discontinuă (15—20 zile pe lună), pentru a evita virilizarea şi efectele de toxicitate hepatică ale celor alkilaţi la C_{17}-α.

La femeile după menopauză sînt de preferat estrogenii sau combinaţiile de androgeni şi estrogeni. Dintre estrogeni, cel mai bun preparat este etinil-estradiolul (0,05—0,200 mg/zi, 20 de zile pe lună). Se mai pot utiliza dietilstilbestrolul (0,5—1 mg/zi) sau hexestrolul (Sintofolin) 1—2 mg/zi, sau estrogeni ecvini conjugaţi

(Premarin 0,625—2,5 mg/zi). Bineînţeles, ca în orice tratament cu estrogeni, este obligatorie administrarea discontinuă, controlul ginecologic şi al frotiului citohormonal, care arată gradul stimulării estrogene. În caz de sîngerare uterină se va întrerupe tratamentul şi se va face chiuretajul bioptic. Combinaţiile de andro- şi estrogeni se pot administra parenteral în preparate cu resorbţie rapidă (Dismenon) sau lentă (Estrotest, Femovirin, Femandren etc.) sau *per os*.

Rezultatele tratamentului cu hormoni sexuali sînt destul de bune. Bilanţul azotat şi calcic se pozitivează, durerile scad foarte curînd de la instituirea terapiei, scăderea în înălţime se opreşte (249, 250). Totuşi, chiar după tratamente îndelungate, radiologic nu apar semne de refacere osoasă (321), deşi studiile cu radioizotopi efectuate în timpul tratamentului arată diminuarea distrugerii osoase şi creşterea osteogenezei. Nu trebuie uitat însă că radiologia nu poate evidenţia decît variaţii mari ale structurii şi mineralelor osoase. Rezultatul bun se datoreşte poate şi creşterii anabolismului şi tonusului muscular, unei mai bune nutriţii tisulare, iar subiectiv, stării de echilibru psihic pe care aceşti hormoni o redau indivizilor carenţaţi. Tratamentul trebuie continuat cel puţin un an, înainte de a conchide asupra eficacităţii lui, controlînd densimetria osoasă şi eventual repetînd examenul bioptic. Terapia profilactică cu doze mici, discontinue, de estrogeni şi androgeni anabolizanţi, înainte de apariţia osteoporozei, a dat rezultate foarte bune (250) şi este, credem, tratamentul de elecţie, deoarece s-a dovedit că poate preveni sau întîrzia apariţia osteoporozei (132). Asocierea steroizilor anabolizanţi este îndeosebi indicată în osteoporoza prin corticoterapie. Aceşti steroizi nu inhibă efectele antiinflamatoare ale glicocorticoizilor, scad incidenţa ulceraţiilor gastrointestinale şi a osteoporozei (320).

Calciterapia este la fel de importantă în tratamentul osteoporozei. Administrarea îndelungată de doze mari de calciu *per os* a dat rezultate bune celor mai mulţi autori, deşi nici în acest caz nu apare refacerea osului vizibilă radiologic. Totuşi, scăderea hidroxiprolinuriei este un semn de diminuare a catabolismului osos. Modul de acţiune al calciului ar putea fi nu numai prin creşterea disponibilului de calciu pentru metabolismul osos, dar şi prin inhibiţia paratiroidelor, ceea ce ar opri resorbţia osului. Dar oprirea procesului resorbtiv inhibă relativ osteogeneza, ceea ce permite o stabilizare a procesului, dar nu refacerea osului (483). Se utilizează glicerofosfatul de calciu sau alte săruri resorbabile în doze echivalente la 1—3 g de calciu pe zi. Această cantitate este conţinută în 6 g de glicerofosfat, 8 g de lactat sau 9 g de ortofosfat calcic. Aceeaşi cantitate de calciu se găseşte într-un litru de lapte sau 120 g

brînză. Efectele calciterapiei sînt de asemenea destul de rapide asupra intensităţii durerii. La aceasta contribuie poate şi reechilibrarea calciului în lichidele şi ţesuturile organismului, ceea ce scade excitabilitatea neurovegetativă. Bilanţul calcic pozitiv pare să coreleze cu depunerile în os de hidroxiapatit, deoarece se însoţeşte de retenţie corespunzătoare de fosfor, iar cercetările altor ţesuturi nu arată calcifieri heterotope. Dozele mari de calciu pot da tulburări digestive (diaree osmotică). Trebuie să se controleze periodic calciuria. În caz că aceasta creşte, ceea ce arată o fixare proastă în oase, se va întrerupe administrarea de calciu şi se va administra o alimentaţie şi o medicaţie bogate în fosfor. Dozele mari de calciu pot duce la carenţă de fosfor, necesar şi el în refacerea osoasă. Fosforul însuşi ar inhiba resorbţia osoasă.

Hioco recomandă următoarea schemă : timp de 20 de zile pe lună 2—3 g de calciu pe zi ; în ultimele 10 zile, 2—3 g fosfor şi anabolizante. Efectele asocierii calciterapiei cu anabolizantele sînt bune în osteoporoza comună, în cea cortizonică cea secundară afecţiunilor intestinale, dar mai puţin bune în osteoporoza idiopatică juvenilă. În caz de eşec se va recurge la doze mari de hormoni sexuali, estrogeni şi anabolizaţi (atenţie la combinaţia cu calciterapia ; este pericol de hipercalcemie toxică !). Tratamentul va fi completat cu doze mici de vitamină D (în caz de regim fără grăsimi) necesară absorbţiei intestinale de calciu. Dozele nu trebuie să depăşească 3 000 U./zi (de obicei 1 000). Dozele mai mari cresc resorbţia osoasă şi calciuria, care trebuie controlată în timpul tratamentului. Vitamina C, indispensabilă în sinteza colagenului, trebuie să întregească tratamentul. Asocierile terapeutice dau cele mai bune rezultate din experienţa tuturor autorilor.

Studii recente relatează rezultate favorabile cu tratamentul cu fluorură de sodiu în osteoporoză. Pornind de la observaţia că unii din muncitorii expuşi la praf de fluorură de sodiu fac fluoroza cronică scheletică, dar unii din ei fac osteoscleroză, s-a aplicat tratamentul cu săruri de fluor, care împiedică resorbţia osoasă şi creşte stabilitatea osului mineral faţă de atacul resorbtiv al osteoclastelor. Tratamentul este încă în stadiul experimental (3, 95), deoarece toxicitatea lui nu este bine stabilită (tulburări gastrointestinale, renale, nevrită optică, retinopatie).

MANIFESTĂRI ARTICULARE ENDOCRINE

În unele boli endocrine pot apărea modificări articulare mai ales de tipul periartritei sau al artrozelor. Este greu de spus în ce măsură fondul endocrin este un factor etiologic în boala artrozică,

dar interesarea articulară în unele endocrinopatii sugerează această idee.

În *sindroamele hipofizare,* cele mai cunoscute și mai caracteristice artropatii sînt cele din acromegalie. De obicei, durerile nu sînt intense; bolnavii acuză mai curînd o redoare dureroasă cu cracmente, fără limitarea mișcărilor, cu exostoze la nivelul inserțiilor tendinoase. La nivelul coloanei vertebrale dorsale și lombare depunerea de os nou se observă mai ales pe fețele anterioare și laterale, cu exostoze și îngroșări ale discurilor intervertebrale. Ulterior apar deformări importante ale coloanei; cifoza este prezentă în 80% din cazuri. Articulațiile cel mai des interesate sînt cele ale mîinilor, uneori ale genunchilor, tibio-tarsiene etc. La nivelul mîinilor, părțile moi sînt îngroșate, spațiile articulare apar lărgite și uneori conțin lichid. Sinoviala, capsula și ligamentele sînt tumefiate. Cartilajul articular îngroșat proliferează din profunzime, depășind osul la limita periferică. În stadii avansate, cartilajul se rupe la suprafață sub presiunea creșterii straturilor subiacente, degenerează și se necrozează, lăsînd suprafețele osoase goale. La degenerare contribuie insuficiența aportului nutritiv pentru creșterea prea intensă. După evoluție îndelungată, articulațiile sînt deformate, cu excrescențe osoase importante și limitarea mișcărilor. Tulburările se agravează, complicîndu-se cu osteoporoză. Osteoartropatia acromegalică este specifică și în mod sigur realizată prin excesul de STH, deoarece a fost reprodusă experimental. Din cauza asemănării dintre osteoartropatia acromegalică și osteoartritele degenerative senile s-a atribuit un rol STH în realizarea acestui din urmă sindrom, fapt care nu este clar demonstrat. În unele cazuri de acromegalie au fost semnalate și artrite prin depunerea de microcristale de calciu, pseudogută.

În *hipotiroidie,* formarea și distrugerea osului sînt încetinite, iar concentrația de calciu și fosfor în ser este normală. Fosfataza alcalină este scăzută, ca și fondul comun total de calciu, *turnover*-ul calciului și calciuria. Hipotiroidienii au toleranță scăzută la calciu; pot face fenomene toxice la administrarea de calciu. Din cauza încetinirii metabolismului osos este o tendință la densificări osoase, mai ales la copii și tineri.

În mixedem, sindromul osteoarticular este necaracteristic. Bolnavii se plîng de dureri musculare și osteoarticulare difuze, cu redoare matinală, fără manifestări obiective. În 15—30% din cazuri apar modificări degenerative de tip artrozic, cu tumefieri moderate și limitarea mișcărilor, dar rareori cu fenomene inflamatoare (578). Means (372) le consideră o coincidență, dar frecvența mare face pe cei mai mulți autori să vadă o relație cauzală între mixedem

şi tulburările articulare (257, 284, 522). Printre factorii determinanţi ar fi edemul mucos al ţesutului conjunctiv articular, cu creşterea MPZ acide şi retenţie de apă, creşterea concentraţiei acidului hialuronic în lichidul sinovial, încetinirea *turnover*-ului metabolic al colagenului, metabolismul încetinit şi vitalitatea scăzută a ţesuturilor. Uneori artrozele se complică prin depuneri de colesterol, în prezenţa tulburării de metabolism lipidic obişnuită în mixedem. Recent se semnalează o asociere semnificativă cu guta. Fenomenele cedează parţial la tratamentul tiroidian, fiind dintre manifestările cele mai greu influenţabile ale sindromului.

În cretinismul endemic, artrozele cu deformări importante sînt nu numai expresia hipotiroidiei, dar şi a distrofiei complexe neuroendocrine.

În tiroidita cronică autoimună sînt foarte frecvente manifestările musculare şi articulare polimorfe, de la algii difuze şi fibrozite, pînă la artroze bine definite (39, 351). În această boală, fenomenele algice sînt determinate, probabil, nu numai de hipotiroidie, care este constantă în fazele tardive, dar probabil şi de iritaţia prin precipitarea complexelor antigen-anticorp. Un interes deosebit ar avea studiul terenului endocrin în boala artrozică. Se crede că scăderea metabolismului bazal şi a *turnover*-ului MPZ în substanţa fundamentală a cartilajelor ar predispune la artroză (575). Unele cercetări semnalează o scădere a iodului proteic plasmatic, fără semne clinice de hipotiroidie la 39% dintr-un grup de bolnavi cu artroze, iar alte studii apreciază la 9,7 procentul unei hipotiroidii sigure în boala artrozică, considerînd că hipotiroidia favorizează apariţia acestei tulburări.

În hipertiroidie se întîlneşte cu relativă frecvenţă sindromul de umăr dureros sau umăr-mînă (372, 388). În unele statistici, acest sindrom este prezent în 10—20% din cazuri. Tulburarea apare mai des ca o periartrită scapulo-humerală, cu bursită subacromială şi osteoporoza capului humeral, localizată mai frecvent de partea stîngă, foarte dureroasă, cu limitare importantă a mişcărilor. Mai rar este vorba de un sindrom algic umăr-mînă tipic, cu dureri violente şi atrofii musculare. Cauza asociaţiei nu este clară. Se incriminează o tulburare neurotrofică prin iritaţie simpatică prelungită. Sindromul apare deseori imediat după tratamentul hipertiroidiei.

În *hipoparatiroidie* se observă manifestări de tip artrozic, densitate osoasă crescută inconstantă, hiperostoza cu îngroşarea periostului. În rare cazuri s-a semnalat osteoporoză. Cea mai caracteris-

tică este coxartroza și artroza sacro-iliacă, cu dispariția interliniei articulare, care pot fi primele manifestări clinice ale unei tetanii idiopatice hipocalcemice (364).

În *diabetul zaharat* apar frecvent osteoporoză și artropatiile de tip degenerativ, care pot interesa toate articulațiile, dar manifestă o predilecție pentru articulațiile piciorului și ale coloanei vertebrale (393). Peste vîrsta de 45 de ani și la o durată a bolii de peste 15 ani, manifestările osoase sînt frecvente cam la o treime din cazuri (321). La nivelul coloanei vertebrale, manifestările clinice sînt discrete : lipsă de suplețe, dar fără limitarea mare a mișcărilor, în contrast cu aspectul radiologic de adevărată teacă osoasă realizat de o hiperostoză importantă, mai ales la nivelul coloanei dorsale, cu osteofite voluminoase în formă de flacără, similare celor din acromegalie (233). Deseori sînt interesate și structurile articulare și periarticulare (capsula, ligamentele, tendoanele) cu tablouri de periartrită scapulo-humerală. Din punct de vedere umoral nu apar modificări sugestive pentru un proces inflamator, nici alterări ale concentrațiilor de minerale în ser. Interpretarea acestor fenomene este dificilă într-o boală în care metabolismul general este profund tulburat.

Hormonii sexuali au fost și ei incriminați în patogenia unor tulburări articulare. Weiner și Ghornley (citați de 580) au raportat o serie de cazuri de sinovite periodice benigne, de etiologie necunoscută și în care nici un tratament, cu excepția sinovectomiei, nu a dat rezultate. Artropatia este periodică, cu durere, exsudat articular abundent, limitarea mișcărilor mai ales în articulațiile genunchilor, coxo-femurale, dar și în alte articulații. Boala afectează aproape exclusiv femeile, niciodată înainte de pubertate și rareori după 45 de ani. Intervalul între atacuri este de circa 14 zile, coincizînd cu menstrele și cu ovulația. Cele mai severe sînt în timpul menstruației. Rezoluția este spontană și rapidă. În timpul sarcinii poate apărea o remisiune, care durează cîteva luni după naștere. Biopsia membranei sinoviale arată o îngroșare în timpul atacului, cu infiltrație cu celule mononucleare, mai ales în jurul vaselor mici. Nu apar distrugeri tisulare, iar cantitatea de lichid articular și concentrația acidului hialuronic este crescută. Wegelius și Halgelstorm (580) raportează un caz de sinovită benignă la care administrarea de estrogeni și progesteron (în doze terapeutice) a provocat un atac tipic. Ei consideră că efectul estrogenilor asupra acidului hialuronic și a permeabilității vasculare ar fi cauza tulburării articulare, dar că trebuie să coexiste o sensibilitate particulară a membranei sino-

viale la acțiunea hormonilor, deoarece țesutul conjunctiv din sinovială nu este influențat în mod normal de fluctuațiile concentrațiilor de hormoni sexuali. Un mecanism alergic ar fi poate de luat în considerare.

Un alt sindrom articular legat de variațiile ciclice ale estrogenilor este metatarsalgia premenstruală, descrisă recent (244). Autorii atribuie tulburarea modificării țesuturilor de susținere extra-articulare în raport cu tulburările hormonale premenstruale la femei cu insuficiență luteică, dismenoree, dezechilibru emoțional. Progesteronul sau derivații sintetici asociați cu diuretice constituie un tratament eficient.

În ceea ce privește tulburările degenerative articulare, ele au fost puse în mare parte pe seama insuficiențelor gonadice, mai ales în postclimacteriu. Totuși, sînt cercetări care susțin că hiperfuncția ovariană ar predispune la artroze. În insuficiențele gonadice severe (ovariectomie, climacteriu precoce) s-a descris de mult apariția unor artropatii a căror nespecificitate este dovedită astăzi, fiind vorba de modificări degenerative comune. În postclimacteriu apar frecvent fenomene degenerative de tip artrozic. Statistic, incidența maximă a aspectelor degenerative în cartilaje și a artrozelor consecutive la femei este între 40 și 50 de ani (575). Aproape 95% din tulburările articulare degenerative survin în această perioadă, în timp ce la bărbați apariția lor este mai tardivă, între 65 și 70 de ani. Frecvența artrozelor postclimacteriu a fost pusă în legătură cu creșterea în greutate, obișnuită la această vîrstă, cu scăderea metabolismului bazal, cu stimularea funcției hipofizare somatotrope și cu carența de estrogeni, care au un efect protector asupra substanței fundamentale a țesutului conjunctiv. Toate acestea sînt elemente favorizante, care expun la factori insuficient cunoscuți ce determină degenerarea cartilajelor (573). Clinic, tulburările apar în preclimacteriu sau mici fenomene preexistente se agravează brusc în acel moment. Sînt interesate una sau mai multe articulații, de obicei genunchii, șoldul, umărul, coatele și mîinile. Pot apărea modificări inflamatoare secundare. Evoluția este variabilă, cu perioade de acalmie și puseuri evolutive. Obișnuit, osteoporoza se asociază procesului artrozic. Tratamentul hormonal influențează greu și insuficient procesul constituit. Ca și în osteoporoză, tratamentul profilactic este cel mai indicat.

Amintim ca o curiozitate de artritele prin testosteron, care apar în cursul tratamentului, dispar la întreruperea lui și reapar la reluare.

TETANIA

Tetania se poate întîlni în clinica medicală într-o serie de condiţii asociate cu scăderea calcemiei. Acestea pot apărea în caz de pierderi importante de calciu în materiile fecale (steatoree, enteropatie calcică), de pierderi renale (în nefropatii tubulare cu pierdere de calciu), prin scăderi în caz de legare a calciului sub formă de săpunuri, ca în pancreatita acută, prin insuficientă absorbţie, ca în carenţa de vitamină D_2 (osteomalacie). Tetania mai poate apărea în caz de alcaloză metabolică sau respiratorie, care alterează gradul de ionizare a calciului, în caz de hipomagneziemie sau de hipercitratemie. O cauză rară de tetanie este pseudohipoparatiroidismul, boală congenitală, în care recent s-a pus în evidenţă o concentraţie mare de tirocalcitonină în tiroidă (403). Cea mai importantă cauză de tetanie rămîne însă hipoparatiroidismul, mai frecvent secundar tiroidectomiei, mai rar idiopatic.

Hipoparatiroidismul post-tiroidectomie, apare la aproximativ 1% dintre bolnavii operaţi, dar 4% au tetanie latentă. În seriile mai vechi, cu menajarea mai puţin îngrijită a vascularizaţiei paratiroidelor, tetania latentă se întîlnea cu o frecvenţă mult mai mare (13—24%). Tetania apărută imediat după operaţie poate dispărea definitiv, prin hipertrofia de compensaţie a celorlalte paratiroide, dar deseori rămîne latentă. Dacă după trei luni nu dispare, este de obicei definitivă. După Fourman, tulburările psihice, somnolenţa, cenestopatiile la indivizi cu tiroidectomie în antecedente sînt manifestări de hipoparatiroidism latent, chiar în prezenţa normocalcemiei (183). Prezenţa tiroidectomiei în antecedente trebuie să sugereze posibilitatea unei tetanii latente la bolnavi cu tulburări viscerale variate. Mai dificil este diagnosticul în cazul *tetaniei idiopatice sau constituţionale*. Este o boală rară, de obicei familială (309), care are ca substrat o atrofie „idiopatică“ cu scleroză şi înlocuirea cu ţesut gras a paratiroidelor (270). Se citează cazuri de asociere cu adrenalina autoimună (56), ceea ce a pus problema unui mecanism autoimun. Asocierea cu moniliaza este neexplicată. Boala începe de multe ori la vîrstă tînără, sub 20 de ani sau în copilărie, şi are manifestări variate, polimorfe. În cazurile cu hipocalcemie accentuată (sub 7 mg%) permanentă, crizele de tetanie clasice cu spasm carpo-pedal, convulsii, spasm laringian (mai ales la copii) fără pierderea cunoştinţei (în afară de cazul, relativ frecvent, al asocierii cu epilepsia) sînt uşor de diagnosticat. Mai des, însă, aceşti bolnavi au o hipocalcemie moderată, cu denivelări ale calciului seric, în care pot apărea crize de contractură. Simptome ca parestezii, fibrilaţii, tresăriri şi crampe uşoare musculare pot apărea la scăderi ale cal-

cemiei între 7 și 8 mg%. Unii dintre bolnavi au calcemia normală la examene repetate (așa-zisa tetanie normocalcemică sau spasmofilia neurogenă). În aceste cazuri, manifestări variate ale bolii pot apărea totuși, probabil în momente de scădere a calcemiei sau prin scăderea calciului tisular. În condiții de solicitare sau în prezența altor factori care afectează excitabilitatea neuromusculară, ca bolile infecțioase, sarcina, insuficiența tiroidiană (care scade absorbția de calciu), hipoglicemia, descărcări de adrenalină, poate apărea tetania. Crizele apar frecvent premenstrual (290), deși nu se observă variații ale calcemiei în cursul ciclului menstrual. Probabil fondul de dezechilibru vegetativ din această perioadă favorizează apariția crizelor (225). Înafara crizei de tetanie, printre manifestările bolii se numără semnele de contractură a viscerelor : crampe abdominale, constipație, diaree, greață, vărsături ; dificultate în respirație, dureri retrosternale sau la deglutiție ; parestezii, senzația de tensiune, de încordare, mers nesigur, dureri musculare și articulare. În caz de evoluție prelungită, în formele hipocalcemice pot apărea tulburări trofice ale pielii, părului, unghiilor și dinților. Cataracta este frecventă în boala netratată și, odată apărută, bineînțeles, nu mai retrocedează. Tahicardia, neregularitățile ritmului cardiac și scurtarea constantă a intervalului *Q—T* pe electrocardiogramă arată influența hipocalcemiei asupra miocardului. Asocierea cu anaclorhidria gastrică și cu anemia pernicioasă a fost semnalată în mai multe cazuri. Manifestări mai neobișnuite, ca edemele, au fost notate de unii autori. Foarte frecvente sînt modificările psihice, cu schimbare de personalitate, lentoarea ideației, tulburări de memorie, instabilitate emoțională, iritabilitate, anxietate foarte accentuată, comportament nevrotic, crize histeroide pînă la adevărate psihoze (270). Înafara crizei, examenul obiectiv poate evidenția tulburări trofice, în cazurile severe. În cele ușoare, normocalcemice sau cu calcemia peste 7 mg%, care sînt și cel mai des observate în clinica medicală, unde bolnavii vin în special pentru manifestările viscerale ale bolii, semnele clinice sînt reduse. Pot da indicații prezența semnului lui Chvosteck, semnul Weiss și semnul Lust (reflex peroneal). Semnul Trousseau (presiunea asupra vaselor și nervilor membrului superior suficientă pentru a întrerupe temporar circulația produce spasm carpo-pedal), ca și proba la hiperpnee sînt semne valoroase. Semnul Erb, care constă în creșterea excitabilității nervilor motori la curentul galvanic, este practic patognomonic în cazul în care contracția de deschidere catodică apare la o intensitate a curentului sub 5 miliamperi. Electromiograma este de asemenea un examen foarte caracteristic. Deseori apar modificări ale electroencefalogramei, pe care se remarcă prezența de unde lente (2—3 pe secundă) izolate sau în serii și accen-

tuate de hiperventilație. Examenul radiologic arată rareori densificări osoase și mai frecvent calcifierea ganglionilor bazali cerebrali. Examenele biochimice arată scăderea calcemiei (în afara formelor normocalcemice), cu creșterea fosforemiei. Calciuria este mică ; sub o calcemie de 7 mg%, calciuria este nulă. Fondul comun și *turnover*-ul calciului, determinate cu Ca^{47}, sînt scăzute (389). În formele normocalcemice se pot utiliza teste funcționale pentru a evidenția scăderea rezervei funcționale paratiroidiene. Pentru aceasta se utilizează scăderea absorbției intestinale de Ca, cu regim sărac în Ca și administrare de fitat de sodiu timp de 7 zile. În caz de hipoparatiroidism, calcemia scade sub 8,5 mg%, în timp ce la indivizii normali se menține la valori peste 9 mg%. Mai bun este testul standardizat cu EDTA sodic, 50 mg/kilocorp în perfuzie de 2 ore, în 500 ml soluție glucozată izotonică. După 2 ore, calcemia scade la omul normal cu 22—28%, apoi începe să crească, iar la 12—24 de ore revine la normal. În caz de tetanie latentă, scăderea este mai mare (pot apărea chiar crize de tetanie, de aceea nu se face decît la indivizii cu calcemie normală), iar la 24 de ore se menține încă scăzută (183, 309). Apariția crizei de tetanie în boala latentă a fost semnalată și după administrarea de Δ-cortizon. Scăderea calcemiei sub influența corticosteroizilor este cunoscută și a fost propusă ca test în sarcoidoză, dar se observă și în alte hipercalcemii și chiar în cea hiperparatiroidiană.

După stabilirea diagnosticului de tetanie, *tratamentul* este necesar pentru evitarea complicațiilor tardive (mai ales cataracta). Precizarea diagnosticului este necesară, deoarece terapia prelungită cu Ca și vitamină D_2 în absența tetaniei poate duce la leziuni vasculare. Tratamentul crizei de tetanie se face cu Ca intravenos : 10—20 ml din soluția 5% de clorură de Ca sau din soluția 10% de gluconat de Ca. Pentru tratament cronic se pot administra săruri de calciu în doze mari (10 g Ca lactat sau gluconat). Calciul lactat se poate dizolva în apă, lapte sau sirop, care se bea în cursul zilei. Totuși, chiar la dozele mari de calciu, calcemia nu se corectează. Tratamentul cu parathormon nu este indicat decît, eventual, în urgențe, fiind incompatibil cu un tratament cronic, deoarece nu este activ decît parenteral și dă naștere la anticorpi. Tratamentul cu dihidrotahisterol (AT_{10}) este indicat numai în formele cu hipocalcemie. În caz de administrare intempestivă, acționînd foarte asemănător cu parathormonul, medicamentul poate mobiliza calciul din oase și provoca precipitarea de săruri în rinichi. În cazurile în care este indicat, se administrează în picături (1,25 mg pe ml) sau capsule în ulei (0,5 ml pe capsulă) în doze de 2,5—3,75 mg pe zi (și chiar mai mult) împreună cu săruri de Ca, pînă la normalizarea calcemiei și poziti-

varea testului Sulkowitch. Apoi se suprimă suplimentul de calciu și se reduce doza de AT_{10}, potrivindu-se doza optimă pentru menținerea calcemiei la 9—10 $mg^0/_0$. Această doză este de 1,25 mg de 2—7 ori pe săptămînă. Este necesar controlul calcemiei și al calciuriei. Aceasta din urmă o poate controla bolnavul însuși, cu reactivul Sulkowitch (2,5 g acid oxalic, 2,5 g oxalat de amoniu, 5 ml acid acetic glacial, apă pînă la 150 ml). Amestecul în părți egale din acest reactiv cu urina produce un precipitat gros în caz de hipercalciurie, un nor fin la calciurie normală, iar absența precipitatului înseamnă lipsa calciuriei. Foarte activă și mai ușor de mînuit este vitamina D_2. Dozele sînt foarte variabile, de la 50 000 la 300 000 U pe zi, cu controlul calciuriei. În cazuri refractare se va indica în plus regim sărac în fosfor, administrarea de hidroxid de aluminiu pentru a scădea absorbția de fosfor, blocarea reabsorbției tubulare a fosforului cu Probenecid, acidifierea cu acid clorhidric diluat sau cu clorură de Ca.

CAPITOLUL al III-lea

TULBURĂRI ENDOCRINE ÎN BOLILE INTERNE

ROLUL HORMONILOR ÎN PATOGENIA EDEMELOR

Nu vom intra în problemele generale ale fiziopatologiei edemelor (8, 148), discuția noastră limitîndu-se la edemele endocrine și la participarea hormonilor în patogenia unor stări edematoase. Rolul hormonilor în patogenia edemelor se explică prin faptul că hormonii au o influență bine stabilită asupra permeabilității membranelor celulare și asupra repartiției apei și electroliților. De asemenea, ei pot modifica constituția țesutului celular subcutanat, crescîndu-i hidrofilia.

Edeme endocrine și „idiopatice". Dintre bolile endocrine, mixedemul este singura care se însoțește constant de infiltrația țesutului subcutanat. Această infiltrație, de un tip special (edem „tisular"), realizată prin creșterea sintezei de acid hialuronic și retenția hidrică secundară, este greu de confundat de un medic cu experiență cu edemul propriu-zis. Totuși, este una din erorile de diagnostic relativ frecvente, din cauza rarității acestei afecțiuni endocrine. Infiltrația, mai ales a feței, cu edem palpebral asociată frecvent cu hipertensiune arterială, paloare și albuminurie (rinichi mixedematos) sugerează de multe ori o afecțiune renală. Alteori, edemele sînt socotite alergice, mai ales că unele afecțiuni de acest tip (eczeme îndeosebi) nu sînt rare în mixedem. Pentru un medic avizat, diagnosticul este ușor. Caracterul permanent al edemelor, care sînt ferme, elastice,

nedepresibile, ca și aspectul tegumentelor (îngroșate, aspre, descuamate), celelalte semne și simptome fac cu ușurință diagnosticul. Revărsatul pericardic este frecvent întîlnit. Mai rar, infiltrația mixedematiasă îmbracă aspectul de anasarcă. Lichidul pericardic și cel de ascită sînt bogate în proteine (40—60 g‰) și în limfocite, nefiind un transsudat obișnuit, ci un edem asociat cu tulburări de permeabilitate capilară. Ascita se observă cam în 3,75% din cazuri (578).

În hipertiroidie, edemele palpebrale și pretibiale nu pun probleme de diagnostic, restul semnelor fiind de obicei evidente. Sînt tot edeme tisulare, explicate înainte prin efectul TSH asupra sintezei MPZ și retenției de apă consecutive. Mai recent se semnalează corelația cu o incidență crescută a stimulatorului tiroidian cu acțiune lungă (317) (LATS) sau cu autoanticorpii tiroidieni. În rare cazuri de boală Basedow, localizarea unei infiltrații pretibiale ferme, nedepresibile, de culoare roz-cianotică (mixedem pretibial) coincide cu oftalmopatia infiltrativă severă. Examenul histologic și biochimic arată o infiltrație profundă, densă, cu MPZ, cu edem și fragmentarea fibrelor de colagen.

Foarte multe femei acuză creștere în greutate, senzația de umflare, balonare abdominală și edeme în jumătatea a doua a ciclului menstrual. Fenomenele ciclice au fost discutate în cadrul sindromului premenstrual. Rolul estrogenilor în retenția hidrosalină este o realitate. La aceasta se adaugă hidrofilia tisulară prin stimularea sintezei acidului hialuronic. Efectul poate fi agravat de insuficiența progesteronică. Progesteronul inhibă efectul de retenție sodică al aldosteronului și induce natriureza, ceea ce crește în mod reactiv secreția de aldosteron (223) efectiv crescută în cursul sarcinii, în faza luteală a ciclului menstrual și sub influența dozelor mari de progesteron (50—200 mg/zi). Nu se poate spune în ce măsură ar putea interveni în patogenia edemelor premenstruale sau de sarcină un dezechilibru, chiar fără valori patologice, între acești factori. Efectul de retenție hidrosalină comun steroizilor explică și edemele care pot apărea la doze terapeutice mari de estrogeni și testosteron.

Amintim de sindromul hiperhidropexic, descris ca sindromul de hipersecreție de hormon antidiuretic (432). O dereglare funcțională a sistemului de osmoreglare, cu persistența secreției de ADH la inhibiția cu apă, a fost descrisă în cazuri de obezitate cu retenție de lichide (137). Holecek (263) revine asupra acestui sindrom, din care descrie patru cazuri care aveau o retenție intermitentă de apă, cu cefalee, greață, oligurie marcată în timpul ingestiei de lichide în cantitate normală sau excesivă, adinamie musculară, insomnie,

eventual contracturi tonice. Toţi bolnavii aveau hiponatremie şi creşterea activităţii antidiuretice în sînge. Inhibiţia eliberării de ADH cu ajutorul benzedrinei a dat acestui autor rezultate bune terapeutice în cazurile relatate. Sindromul Schwartz-Bartter (secreţie inadecvată de ADH) apare ca o exagerare a acestei stări cu hiponatremie prin hemodiluţie pînă la intoxicaţie cu apă. În nici una din aceste stări, edemele nu constituie o caracteristică. Probabil că obezitatea cu retenţie de lichide constituie un sindrom aparte.

Participarea aldosteronului este sigură în patogenia unor stări edematoase şi anume în ciroză, nefroză şi anumite forme de insuficienţă cardiacă, în cadrul stărilor de aldosteronism secundar. Un semn de întrebare rămîne rolul aldosteronului în patogenia aşa-numitelor edeme „idiopatice". În stările de aldosteronism secundar nu este vorba numai de o reacţie secundară la un stimul exterior suprarenalei, spre deosebire de cauza primar suprarenală în sindromul Conn, cu tumoare suprarenală, dar şi rolul aldosteronului este pe al doilea plan. Înafara unor stări patologice care se caracterizează ele însele prin edeme şi pe care aldosteronul le întreţine şi le agravează, hormonul singur nu produce edeme. Administrarea de aldosteron la omul normal şi hipersecreţia excesivă în sindromul Conn nu se însoţesc în mod obişnuit de edeme. Unele cazuri de hiperaldosteronism primar cu edeme sugerează că acestea ar fi secundare unei tulburări de permeabilitate vasculară asociată sau lipsei fenomenului fiziologic de „scăpare" de sub efectul aldosteronului, în cazul asocierii unor leziuni cardiace sau renale.

Se cunosc cazuri (217, 470) de hiperaldosteronism cu edeme periferice mari, hipokaliemie şi alcaloză vindecate sau ameliorate după extirparea de adenoame suprarenale care secretau aldosteron. Dar, după operaţie, aceste bolnave făceau încă retenţie mare de lichide, cu edeme la administrarea unei doze moderate de DOC, ceea ce-i face pe autori să bănuiască o susceptibilitate specială în acest caz.

Nu numai că aldosteronismul primar nu se însoţeşte obişnuit de edeme, dar nici chiar aldosteronismul secundar, dacă nu există o condiţie care să favorizeze edemele. Astfel, Pilch şi colab. (443) raportează un caz de aldosteronism secundar la o bolnavă cu un adenom vilos al rectului. Bolnava prezenta un sindrom sever de depleţie de lichide şi electroliţi (comun acestui fel de tumoare intestinală), fără edeme. Bartter şi colab. (34) au descris un sindrom de aldosteronism secundar unei hiperplazii şi hipertrofii difuze a aparatului juxtaglomerular. În cazul princeps descris era vorba de un băiat cu nanism, crize de tetanie, polidipsie, alcaloză hipokaliemică, urini alcaline. Tensiunea arterială era normală, rezistentă la angio-

tensină și nu existau edeme. 17-OHCS și răspunsul la ACTH erau normale, dar excreția de aldosteron era constant crescută (40 μg în 24 de ore). La operație, suprarenalele păreau normale, dar zona glomerulară era lărgită la examenul histologic. În rinichi, 60% din glomeruli prezentau hiperplazia aparatului juxtaglomerular și existau semne de nefropatie hipokaliemică. Ulterior s-au mai comunicat și alte cazuri similare (235, 401). Hiperplazia aparatului juxtaglomerular în acest sindrom poate fi primitivă sau mai curînd secundară unei anomalii vasculare cu insensibilitate la agenți presori, pe care o aveau toți bolnavii descriși.

În alte cazuri cu edeme și hiperplazie suprarenală, aceasta este secundară unei tulburări vasculare primare cu permeabilitate crescută. Un caz curios de acest tip prezintă recent Biglieri (49). Bolnava avea edeme, hipovolemie, hipotensiune arterială severă cu episoade sincopale, rezistentă la perfuzia cu angiotensină, alcaloză hipokaliemică cu nefropatie hipokaliemică. Secreția și excreția de aldosteron erau normale, dar secreția și excreția de DOC erau foarte mari. La intervenția chirurgicală se extirpă ambele suprarenale hiperplazice (32 g), după care edemele dispar și tulburarea electrolitică se corectează. Edemele reapar însă la administrarea de doze de substituție de 9 α-fluorohidrocortizon și chiar de cortizol. În acest caz, predispoziția la edeme era însoțită, probabil, și de un defect de sinteză suprarenală, iar hiperplazia suprarenală pare a fi fost secundară unei anomalii vasculare. Aparatul juxtaglomerular la examenul bioptic era normal.

În boala Cushing, edemele moderate sînt un semn comun semnalat în diferite statistici cu o frecvență între 28 și 60%.

Patogenia așa-numitelor edeme idiopatice este încă neelucidată. Este vorba, în general, de femei în perioada activității genitale sau în preclimacteriu, de obicei cu obezitate moderată, cu temperamente nevrotice, care prezintă mai mult sau mai puțin ciclic, mai curînd neregulat, edeme uneori importante, localizate mai ales la membrele inferioare și accentuate de ortostatism. Din această cauză, edemele sînt maxime seara. Diureza apare noaptea, inversînd tipul normal diurn al excreției de apă. În ortostatism apar edeme, oligurie, creștere în greutate, care dispar în clinostatism la aceeași ingestie de apă și alimente (524). Între puseuri, ar fi un edem inaparent, exprimat prin variații mari ale curbei ponderale în cursul aceleiași zile sau de la o zi la alta (8).

Pentru prima oară în 1955, Mach și colab. (353) comunică un caz de acest fel, cu excreție crescută de aldosteron în urină. În 1957, Thorn atrage atenția asupra acestui sindrom, numindu-l sin-

dromul de edem ciclic (544). Luetscher și Liberman (347) propun numele de edeme idiopatice, deoarece evoluția nu este strict periodică și termenul de ciclic sugerează asocierea cu ciclul menstrual, de care edemele nu sînt legate. De altfel, sindromul a fost descris și la bărbat. Luetscher și Lieberman găsesc excreție crescută de aldosteron la bolnavele cu edeme idiopatice, confirmată ulterior și de alți autori (8, 258).

Streeten și Conn (524) au studiat un grup de bolnavi cu acest sindrom. O minoritate (6 bolnave) aveau o diferență marcată la proba de diureză provocată, efectuată în clinostatism (cînd eliminau normal lichidele absorbite) și ortostatism. În ortostatism nu eliminau decît 40,5% din încărcarea cu apă în primele 4 ore. La acest grup de bolnave, administrarea de etanol (30 ml din sol. 95%), inhibitor specific al eliberării de ADH, a crescut excreția medie în ortostatism la normal. Administrarea de substanțe vasoconstrictoare scădea oliguria posturală. Excreția de aldosteron era normală sau la limita superioară, iar administrarea de aldactonă nu influența semnificativ edemele. Restul grupului studiat de Streeten și Conn prezenta aceeași agravare a edemelor și creștere în greutate în ortostatism, dar fără corectare la alcool ; excreția de aldosteron era crescută, iar administrarea de aldactonă corecta tulburarea.

Proba de diureză în ortostatism se însoțește în mod fiziologic de antidiureză, care pare a fi mediată de ADH în primele 30 de minute și urmată de o ușoară scădere a excreției de sodiu, care apare și în lipsa aldosteronului. Secreția de aldosteron crește în mod fiziologic în ortostatism (secundar secreției de renină) prin reflexe posturale induse de modificările hemodinamice, cu acumulare relativă a lichidelor în partea inferioară a corpului. Indivizii cu edeme idiopatice prezintă o retenție exagerată de apă și sodiu, probabil ca răspuns la acumularea excesivă de lichide în părțile declive în ortostatism (525). Deci, se poate observa la bolnavii cu edeme idiopatice o exagerare a ambelor mecanisme fiziologice de corectare a distribuției lichidelor în ortostatism, atît a ADH, cît și a aldosteronului. Aldosteronul ar putea să nu fie excesiv crescut în toate cazurile, dar în lipsa fenomenului de „scăpare“, care se observă și în alte cazuri de boli organice cu edeme, produce retenție de sodiu și apă. Răspunsul hormonal este secundar unei stimulări anormale constînd probabil dintr-un defect de permeabilitate vasculară, deoarece se corectează, nu numai la administrarea de spironolactone, dar și la administrarea de agenți vasoconstrictori, ca d-amfetamină (524, 525). Cauza pare a fi o anomalie difuză a permeabilității capilare (119). Permeabilitatea capilară este alterată, atît pentru apă și electroliți, cît și pentru proteine, edemul fiind bogat în proteine. În ortostatism,

acești bolnavi au o creștere semnificativ mai mare a extremităților inferioare, o scădere mai mare a volumului plasmatic și a fluxului renal, care antrenează a stimulare mai mare a aldosteronului și a retenției de sodiu și apă. Într-un caz comunicat de Clarkson și colab. (102), extravazarea lichidelor în perioada de formare a edemelor era atît de mare și de rapidă încît antrena colapsuri repetate. Acest caz, împreună cu alte cîteva din literatură (148), în care creșterea ciclică a permeabilității capilare în criza de edem, cu trecerea de lichide din compartimentul vascular în spațiul interstițial este bine demonstrată, sugerează o componentă imunologică prin prezența unei ușoare eozinofilii, a unei γ-globulinemii persistente și a unei splenomegalii într-unul din cazuri.

Modificările capilarelor, observate de Sims la microscopul electronic (498) la femei cu edeme idiopatice, sînt similare cu cele observate în angiopatia diabetică și toate femeile care aveau capilarele anormale aveau antecedente familiale de diabet zaharat sau prezentau ele însele scăderea toleranței la glucoză. Microangiopatia descrisă de Sims și colab. ar putea contribui la creșterea permeabilității capilare (ca în cazul îngroșării membranei glomerulului renal), ca un fenomen primar, tulburările hormonale fiind secundare. Alterarea membranei bazale nu a fost găsită la indivizi cu edeme de altă natură.

Gill și colab. (209) atribuie un rol în retenția de apă și sodiu sistemului nervos autonom. Indivizii cu edeme idiopatice și labilitate emoțională ar avea o creștere a activității adrenergice și întîrzierea fenomenului de „scăpare“ de sub efectul de retenție de sodiu al mineraloreglatorilor. Blocarea adrenergică prin depleție de catecolamine cu guanetidină induce natriureză și restaurează parțial fenomenul de „scăpare“. Datele acestea coincid cu observația lui Gordon și colab. (222), care arată că ortostatismul cu creșterea cantității de sînge în membrele inferioare mediază prin reflex simpatic și eliberare de catecolamine (poate prin constricție arteriolară renală) creșterea secreției de renină și secundar de aldosteron.

Sims și colab. (498) semnalează frecvența insuficienței ovariene la grupul studiat de ei, în timp ce alți autori sugerează, dimpotrivă, asocierea cu hiperestrogenia și agravarea premenstruală a sindromului. În orice caz, tulburările menstruale sînt comune (148, 162).

Eisenstadt (162) insistă asupra componentei psihonevrotice la aceste bolnave (instabilitate emoțională, nervozitate, iritabilitate, anxietate, depresiune, oboseală, cefalee), mai ales în perioadele cu acumulare de lichide. Tulburările psihice sînt atribuite, în general, edemelor, dar ele împiedică bolnava să respecte repausul, singura măsură terapeutică eficace. Alții cred că tulburarea nervoasă, expre-

sia unor relații anormale cortico-hipotalamo-hipofizare, ar avea un rol etiologic.

Uneori asocierea mai multor factori pare să favorizeze apariția edemelor. Din experiența noastră, femeile cu teren hipotiroidian și insuficiență luteică sînt în mod particular predispuse la acest tip de dereglare.

Diagnosticul este dificil și nu se poate face decît prin excluderea minuțioasă a tuturor cauzelor de edeme. În primul rînd se vor exclude bolile renale, hepatice și cardiovasculare. În acest sens amintim că Gill și colab. au demonstrat, prin cateterism, o tulburare cardiacă lipsită de manifestări clinice evidente și corectată la tratamentul cu tonicardiace, într-un caz de edeme „idiopatice" (210). În al doilea rînd trebuie excluse bolile de nutriție (foame, malabsorbție, în alte regiuni beri-beri, sprue, kwashiorkor) și metabolice (tulburări ale metabolismului apei și electroliților, obezitate, amiloidoză, hipoproteinemii, disproteinemii etc.). Diagnosticul diferențial mai trebuie făcut cu edemele din sarcină și bolile endocrine (hipotiroidie, hipertiroidie, boala Cushing, insuficiența hipofizară). Nu trebuie uitate edemele alergice și cele iatrogene (la hormoni, ca ACTH, cortizol, DOC, extracte retrohipofizare, estrogeni, androgeni) și la alte medicamente (butazolidină, salicilați etc.) ca și edemele toxice. În fine, edemele pot fi simptomatice într-o serie de boli, începînd cu afecțiuni neurologice (polinevrite, sechele de simpatectomie), boli ale țesutului conjunctiv (sclerodermie în fazele incipiente, dermatomiozite, boala Raynaud), boli de sînge (în special anemii) și sfîrșind cu parazitoze (ca trichinoza), boli infecțioase și faza de diseminare a cancerului.

Evoluția edemelor idiopatice este benignă, uneori cu dispariție spontană, alteori cu persistență timp îndelungat (pînă la 25 de ani), cu ameliorări și agravări pasagere. Singurul caz mortal este cel de care am amintit (102). Prognosticul bun general este imprevizibil în ce privește o eventuală vindecare.

Tratamentul constă în primul rînd în repaus la pat în perioadele de edeme. Se recomandă sedative, medicație de echilibrare vegetativă. În unele cazuri, ameliorarea tonusului vascular (cu dextroamfetamină) a dat rezultate bune. Eventual, se pot încerca medicamente care diminuă permeabilitatea capilară (vitamină P, vitamină C). În cazurile în care se poate demonstra o hipersecreție de aldosteron, aldactona reprezintă un tratament simptomatic eficient (400—600 mg pe zi, repartizate la intervale egale). În cazurile foarte supărătoare, diureticele (mercuriale sau tiazidice) dau o ameliorare temporară. Trebuie evitat abuzul de diuretice, care induce aldosteronism secundar, iar în cazul diureticelor tiazidice, tulburări ale

metabolismului glucidic. În cazul coexistenței unor tulburări hormonale, chiar minore, acestea vor fi corectate (extracte tiroidiene, progesteron etc.) (148).

Edeme cu aldosteronism secundar în nefroză, ciroză și insuficiența cardiacă. Dintre hormonii implicați în patogenia edemelor, mineralocorticoizii au rolul cel mai important. Se poate spune că pentru apariția edemelor trebuie să coexiste doi factori acționînd simultan : relații anormale de presiune între lichidele din compartimentul vascular și interstițial și prezența corticosteroizilor care rețin sodiul (aldosteron) în cantități normale sau excesive.

Aldosteronul este totdeauna crescut în edemele cu hipovolemie și alte stări cu hipoalbuminemie sau tulburări ale permeabilității capilare, ca în nefroză. În aceste situații, creșterea secreției de aldosteron este ușor de înțeles. Dar secreția de aldosteron este stimulată și în cazul scăderii volumului sanguin eficace, în care o parte din volumul sanguin (normal sau chiar crescut) este blocată în teritorii cu stază venoasă și ascită, ca în ciroză și insuficiența cardiacă. El este stimulat și prin pierderea de sodiu din spațiul vascular în spațiul extravascular, în perioadele de acumulare a edemelor. În toate aceste situații, creșterea aldosteronului intervine ca un mecanism compensator pentru corectarea volumului sanguin, și a natremiei. El acționează crescînd reabsorbția de sodiu în porțiunea ascendentă a ansei Henle (unde sodiul este reabsorbit în exces față de echivalentul său izoosmotic de apă) și mai ales în porțiunea distală a tubului contort renal, unde sodiul este reabsorbit prin schimb cu ionii de K^+ și H^+ (469). Efectul asupra excreției de potasiu este parțial disociat de cel asupra sodiului. Acționînd la aceste niveluri, aldosteronul contribuie în mod fiziologic la reabsorbția de sodiu fără reabsorbție obligatorie de apă, crescînd *clearance*-ul de apă liberă și contribuind la diluția urinii (511). ADH este indispensabil pentru concentrarea urinii prin reabsorbția activă de apă în tubul distal și colector. În condițiile patologice amintite, aldosteronul exagerează reabsorbția de sodiu, putînd duce, practic, la dispariția sodiului din urină, dar sodiul reabsorbit nu poate corecta defectul inițial. În schimb, sodiul este disponibil pentru formarea edemelor. De aceea, hiperaldosteronismul secundar, fenomen reactiv, homeostatic, agravează stările edematoase, susținînd bilanțul sodic pozitiv, indispensabil în constituirea și menținerea edemelor. În toate aceste stări, hiperaldosteronismul este secundar creșterii concentrațiilor de renină — angiotensină.

Edemul nefrotic este unul din edemele reprezentative pentru contribuția aldosteronismului secundar. Edemul nefrotic este consecința transvazării apei și electroliților din cauza scăderii presiunii

oncotice a sîngelui. Aceasta este rezultatul pierderii de proteine prin membrana bazală alterată a glomerulului renal. Trecerea de apă și ioni difuzibili în spațiile interstițiale scade volumul sanguin, ceea ce antrenează creșterea secreției de aldosteron (prin stimularea zonelor sensibile, în special prin scăderea distensiei arterei renale, care stimulează secreția de renină — angiotensină — aldosteron). Secreția de aldosteron (evidențiată prin eliminările urinare mari) crește reabsorbția renală de sare și apă. Cum creșterea reabsorbției de sodiu este dominantă în cazul aldosteronului, creșterea chiar minimă a osmolarității plasmei poate declanșa mecanismul compensator de secreție de ADH, cu retenție consecutivă de apă. Hipersecreția de aldosteron nu reușește să compenseze hipovolemia, ale cărei cauze primare persistă. După cum subliniază Beroniade (148), hiperaldosteronismul, care este efectul unui mecanism de compensare homeostatică, nu face decît să creeze o nouă stare de echilibru — un echilibru patologic, ușor de rupt —, dar nu remediază cauza primară a tulburării, care constituie un stimul permanent pentru secreția de aldosteron.

În *ciroza hepatică*, hiperaldosteronismul secundar este bine demonstrat în faza decompensată a bolii. El apare și în alte condiții în faza de formare a ascitei, cum este constricția supradiafragmatică a venei cave inferioare la cîine.

La formarea ascitei participă mai mulți factori (232). Dintre aceștia, creșterea presiunii în vena portă, scăderea presiunii oncotice a plasmei prin hipoproteinemie, prezența congestiei intrahepatice (mai puțin importantă în ascita cirotică la om) și creșterea secreției de aldosteron sînt determinanți.

În ciroza hepatică la om, concentrația aldosteronului în plasmă este crescută, atît prin insuficiența degradării hepatice a aldosteronului, cît și prin creșterea secreției suprarenale. Ca toți steroizii, aldosteronul este degradat în special în ficat, sub forma compusului redus la nivelul inelului A (tetrahidroaldosteron), a unui compus acetal-biciclic și sub forma unui compus extractibil la pH acid, care are funcția C_3-oxo păstrată, fiind inactivat și conjugat la C_{18}. Acest compus este format și în rinichi, circa 15% din metabolismul aldosteronului fiind extrahepatic (55). Numai o proporție de sub 1% se elimină ca aldosteron liber (349). Extracția hepatică a aldosteronului din plasmă este foarte rapidă și practic de 100%, motiv pentru care hormonul nu este activ în administrare perorală. Captarea hepatică este facilitată de legarea slabă a hormonului de proteinele plasmatice și explică timpul scurt de înjumătățire a aldosteronului circulant (30 de minute). Metabolismul normal al aldosteronului depinde de legarea proteică, de *clearance*-ul renal, dar mai ales de integritatea

funcţională a celulei hepatice şi de circulaţia hepatică, *clearance*-ul hepatic al aldosteronului fiind egal cu fluxul sanguin.

În ciroza hepatică, metabolismul aldosteronului este tulburat (122). Bolnavii elimină un procent crescut de aldosteron liber (15%) şi mai puţin tetrahidroaldosteron decît oamenii normali. Scăderea tetrahidroaldosteronului se explică prin deficitul Δ_4-steroidhidrogenazelor, sistemul enzimatic de degradare a steroizilor cel mai profund afectat în insuficienţa hepatică. Eliminarea metabolitului 3-oxo creşte în mod compensator. *Clearance*-ul hepatic al aldosteronului este întîrziat în ciroză şi timpul biologic de înjumătăţire apare prelungit (63 de minute).

În ciroza hepatică, eliminările urinare de aldosteron sînt în general crescute şi valorile corelează cu stadiul bolii. Ele pot fi normale sau uşor crescute în ciroza compensată şi considerabil crescute în ciroza decompensată cu retenţie de lichide (ascită, edeme). Determinările secreţiei suprarenale de aldosteron au arătat ritmuri foarte mari de secreţie, mai mari decît în aldosteronismul primar (peste 2 000 µg în 24 de ore, faţă de valorile normale de 150—350 µg) (469). La bolnavii de ciroză, secreţia de aldosteron corelează cu ritmul acumulării de lichide, crescînd mult în perioada de formare activă a ascitei, cînd excreţia urinară de sodiu este mult redusă. Wolff şi Koczorek (592) au arătat că excreţia de aldosteron creşte brusc după paracenteză, cînd se formează ascita, şi că mărirea secreţiei de aldosteron este consecinţa scăderii volumului sanguin prin pierderea de apă şi sare din spaţiul intravascular în transsudatul din cavitatea abdominală. Creşterea secreţiei de aldosteron poate fi împiedicată prin perfuzia de sînge, care asigură un volum sanguin normal. Cînd acumularea de lichide devine lentă sau se stabilizează, secreţia de aldosteron este mai mică, iar excreţia de sodiu creşte. Pentru formarea ascitei, hipersecreţia de aldosteron trebuie să coincidă cu unul din factorii amintiţi — creşterea presiunii în vena portă, scăderea presiunii oncotice — dar rolul aldosteronului este foarte important şi explică excreţia minimă de sodiu (uneori sub 1 mEq/zi) în ciroza cu ascită. În acest sens pledează faptul că suprarenalectomia bilaterală duce la dispariţia ascitei la om (248), ca şi la animalul cu ascită experimentală. Tot prin rolul aldosteronului se explică rezultatele bune obţinute în tratamentul ascitei prin inhibiţia sintezei aldosteronului şi mai ales prin antagonizarea efectului său periferic cu spironolactone.

În perioada de formare a ascitei, mecanismul de stimulare a secreţiei de aldosteron este uşor de explicat, deoarece corespunde compensării homeostatice obişnuite : transvazarea de apă şi sodiu induce hipovolemie care, prin intermediul sistemului renină — an-

giotensină, stimulează zona glomerulară a suprarenalei și crește secreția de aldosteron. Este mai puțin clar modul în care hipersecreția de aldosteron este întreținută ulterior. În ciroza cu ascită, volumul sanguin este frecvent crescut (mai ales la cei cu circulație colaterală accentuată), dar distribuția sîngelui este anormală prin prezența lichidului de ascită și a stazei în teritoriul venei porte și a șunturilor vasculare (332). Majoritatea bolnavilor de ciroză au o stare circulatorie hiperdinamică, caracterizată prin creșterea presiunii diferențiale, a debitului cardiac și scăderea rezistenței totale periferice, fenomene explicabile prin captarea unei părți anormal de mari din volumul sanguin în sectorul venos, vasodilatație, șunturi arteriovenoase sau prin prezența unei substanțe vasodilatatoare, eliberată, poate, de ficatul lezat (149).

Se admite că această distribuție anormală este cauza persistenței secreției de aldosteron, realizîndu-se o falsă informație a sistemelor de reglare prin scăderea volumului sanguin eficient. Aceasta ar stimula sistemul renină — angiotensină, dar modul în care se produce stimularea nu este clar, deoarece tulburările hemodinamice renale nu sînt constante. Tulburarea hemodinamicii renale este constantă numai în cazurile cu ascită cu relativă rezistență la tratament și constă din scăderea fluxului plasmatic renal, deși debitul cardiac este normal (indicînd diversiunea unei proporții mai mari decît normale din debitul cardiac spre teritorii nerenale) și creșterea rezistenței vasculare renale totale, sugerînd vasoconstricția renală reflexă a arteriolei aferente drept cauză a scăderii fluxului plasmatic (25). Tulburări importante ale hemodinamicii renale preced deseori începutul unei alterări severe terminale (azotemie, hiperkaliemie, hipotensiune arterială severă (365). Modificări ale hemodinamicii renale sînt probabile și în cazurile de decompensare obișnuite, deoarece în ciroză se găsește constant hiperplazia și hipergranularitatea celulelor juxtaglomerulare (241), iar renina circulantă este crescută. Se găsește de asemenea hiperplazia celulelor din *macula densa*, care corelează cu gradul hiponatremiei. Renina, stimulînd formarea de angiotensină, crește secreția de aldosteron, care, la rîndul ei, crește reabsorbția de sodiu în tubul renal distal și scade eliminarea de sodiu prin piele și mucoase. În felul acesta, eliminarea de sodiu este minimă. În ciroză, reabsorbția de sodiu are loc însă mai curînd în tubul proximal, ceea ce explică pierderea mică de potasiu în ciroza cu hiperaldosteronism (potasiul nu mai poate fi schimbat pentru sodiul care ajunge în cantități mici în tubul distal). Excreția de potasiu crește la administrarea de manitol, care face ca o cantitate mai mare de lichid tubular să ajungă în porțiunea distală a tubului. Reabsorbția crescută de sodiu în tubul proximal, care se

face cu reabsorbție obligatorie de apă, explică dificultatea de excreție a apei în ciroză, diluția urinii făcîndu-se într-o porțiune mai distală a nefronului, prin reabsorbția selectivă a sodiului, fără cantități izoosmotice de apă. Dacă reabsorbția activă de sodiu este primul fapt, rolul ADH, suspectat de a participa în patogenia retenției de lichide și hiponatremiei, ca și a dificultății de a excreta apa, este puțin probabil. Mulți dintre bolnavii cu hipotonicitatea serului pot forma urină diluată, dar eliminarea apei este întîrziată, răspunsul ADH la variațiile osmolarității plasmei fiind normal. Bolnavii răspund normal la ADH exogen și nu par să aibă o tulburare majoră a inactivării hepatice de ADH (390), aceasta fiind doar ușor scăzută la bolnavii cu ascită. *Clearance*-ul plasmatic al ADH exogen este normal în ciroză, iar timpul biologic de înjumătățire este chiar mai mic, prin accelerarea eliminării renale a hormonului slab legat de proteinele plasmatice scăzute. Totuși, studii mai vechi (51) arată creșterea substanțelor antidiuretice în ser și urină și prelungirea acțiunii ADH exogen în ciroză. Deși neconfirmate în toate cazurile cu teste mai fine, există totuși un număr de cazuri in care activitatea antidiuretică se menține, cu toată scăderea osmolarității plasmei prin hiponatremie. În aceste cazuri este probabilă o tulburare a osmoreglării (secreție neadecvată de ADH) (8). ADH ar participa la instalarea retenției de lichide, fiind secretat în exces ca o consecință a stimulării osmoreceptorilor prin retenția de sodiu produsă de aldosteron sau, mai curînd, prin scăderea volumului sanguin eficient (594). Apariția edemelor și ascitei la bolnavi cu diabet insipid și la cîinele cu constricția venei cave și diabet insipid subliniază însă rolul neesențial al ADH.

Participarea angiotensinei și aldosteronului în tulburarea hidro-electrolitică din ciroză este însă bine susținută. Ciroticii au de obicei hipotensiune și un răspuns presor scăzut la angiotensină (12, 333), necesitînd doze de 4—5 ori mai mari decît normalii pentru a obține un răspuns presor. Ei prezintă tahifilaxie la angiotensină, doza trebuind dublată în următoarele ore pentru a obține un răspuns. Aceasta sugerează că în sîngele acestor bolnavi circulă permanent cantități crescute de angiotensină, fără a produce hipertensiune arterială, fapt confirmat de dozările de angiotensină în plasmă. Perfuzia de doze mari de angiotensină în ciroză nu crește secreția de aldosteron, deja stimulată maximal de concentrațiile mari de angiotensină endogenă. Angiotensina ar putea fi una din cauzele reabsorbției renale de sodiu, deoarece ea stimulează reabsorbția proximală și distală a sodiului (333). Opus normalilor, ciroticii prezintă natriureză cu topirea edemelor la perfuzia de angiotensină. Sodiul urinar crește de la 1 la peste 500 mEq pe zi (333), efect mai mare

decît al altor substanţe presoare. Scăderea răspunsului presor şi a secreţiei de aldosteron la angiotensină se observă şi la indivizii normali cu depleţie de sodiu. Ciroticii se comportă în aceste situaţii ca indivizii cu depleţie severă de sodiu, deşi cantitatea totală de sodiu din organismul lor este crescută. Distribuţia anormală a sodiului reţinut la indivizii cu edeme explică această comportare (12). Această „depleţie" de sodiu ar explica suficient stimularea sistemului renină — angiotensină — aldosteron, sistem homeostatic care previne depleţia de sare, hipovolemia şi hipotensiunea arterială. Natriureza paradoxală la angiotensină în ciroză se observă la doze mai mari, presoare şi ar fi rezultatul creşterii presiunii de perfuzie a rinichiului în condiţiile unor concentraţii maxime de angiotensină endogenă, în care efectul angiotensinei exogene asupra tubilor renali şi zonei glomerulare a suprarenalei este scăzut. Predominanţa efectului natriuretic prin creşterea presiunii de perfuzie peste un nivel critic asupra efectului de retenţie sodică ar explica şi scăparea de sub efectul angiotensinei, observată la oamenii normali (12).

Creşterea reninei şi a aldosteronului, ca răspuns homeostatic la tulburarea creată prin pierderea de lichide şi sodiu în cavitatea abdominală şi spaţiul interstiţial, creează, şi în cazul cirozei, un nou echilibru. Volumul sanguin şi concentraţiile electroliţilor sînt mai mult sau mai puţin menţinute, dar cu preţul unei hipertonii a sistemului renină — angiotensină — aldosteron, care nu compensează defectul primar, ci numai parţial unele efecte ale acestuia, dar în schimb accentuează retenţia de sodiu şi apă.

Insuficienţa cardiacă. Patogenia edemului cardiac este complexă, implicînd participarea unei serii de factori hemodinamici, umorali, nervoşi şi tisulari. Dintre aceştia, aldosteronul are o oarecare importanţă în întreţinerea edemelor din insuficienţa cardiacă dreaptă. Indiferent de etiologia şi de mecanismele patogenice care duc la insuficienţa cardiacă, se ajunge, în cele din urmă, la o cale comună în care aldosteronul este implicat. Mare parte din masa sanguină este inegal repartizată, acumulată în teritoriile venoase cu stază, în detrimentul sectorului arterial, unde este sediul receptorilor de volum. Se realizează astfel o falsă informaţie a acestor receptori. Scăderea volumului plasmatic eficient declanşează mecanismul homeostatic cunoscut, care, prin intermediul receptorilor de volum, în special din teritoriul arterelor renale, creşte secreţia de renină — angiotensină — aldosteron şi deci reabsorbţia de sare şi apă. Aceasta creşte volumul circulant, dar, în condiţiile insuficienţei miocardice, nu poate compensa defectul care a iniţiat tulburarea. Tulburarea renală constînd din scăderea filtratului glomerular şi mai ales a fluxului plasmatic renal — mai mare decît ar fi de

aşteptat din scăderea debitului cardiac — ar fi secundară unei vasoconstricţii cu spasm la nivelul arteriolei aferente şi ischemie renală relativă. Vasoconstricţia se explică prin creşterea activităţii sistemului simpatic, care face parte din adaptările chimice şi fiziologice ale insuficienţei cardiace. Aceasta se evidenţiază prin creşterea disproporţionată a eliminării de norepinefrină de către cardiacii decompensaţi, la un efort moderat şi chiar în repaus (100), în stadiile severe ale bolii. Scăderea volumului de irigaţie renal şi creşterea activităţii simpatice, cresc reabsorbţia tubulară de sodiu şi apă, la care participă probabil şi creşterea de renină (222). Această reabsorbţie are loc în primul rînd în tubul proximal, de unde sodiul este reabsorbit împreună cu apa (42), scăderea excreţiei de apă liberă rezultînd din scăderea volumului fluxului spre segmentul tubular care diluează urina. Aldosteronul produce în această situaţie o retenţie de sodiu mai completă chiar decît la bolnavii cu boală Addison (care sînt foarte sensibili la efectul de retenţie sodică), dar acţionînd pe un filtrat cu concentraţie scăzută în sodiu, creşte puţin excreţia de potasiu. În multe cazuri, hiperaldosteronismul secundar al cardiacilor este provocat de tratamentul intens cu diuretice. În 1954, Luetscher şi Johnson (citaţi de 119) au arătat că excreţia de aldosteron în urina cardiacilor este invers proporţională cu natriureza. Cercetările recente susţin existenţa unui hiperaldosteronism secundar în insuficienţa cardiacă, chiar înafara formelor grave, ireductibile, în care acesta este bine demonstrat (205, 348). Ritmul secreţiei hormonului a fost găsit normal sau crescut în insuficienţa cardiacă clinică şi experimentală. După unele date, suprarenala este necesară pentru formarea edemului în insuficienţa cardiacă, bolnavii cu boală Addison neavînd reabsorbţie crescută de apă şi sare, iar suprarenalectomia ducînd la remisiunea stării edematoase în insuficienţa cardiacă clinică şi experimentală. Hiperaldosteronismul este constant la cîinele intact cu insuficienţă cardiacă şi secreţia scade odată cu ameliorarea stării circulatorii. În plus, argumentul morfologic al hiperplaziei zonei glomerulare suprarenale în insuficienţa cardiacă (136) pledează pentru participarea aldosteronului. Se susţine că valorile aldosteronului întîlnite în insuficienţa cardiacă sînt mari pentru volumul sanguin crescut al acestor bolnavi, care ar trebui să aibă valori mici de aldosteron. Menţinerea secreţiei de aldosteron se explică prin faptul că volumul circulant eficient este insuficient, o mare parte din stînge fiind blocat în teritoriile de stază. Ortostatismul, agravînd staza, creşte secreţia de aldosteron mai mult decît la indivizii normali (348). Scăderea volumului circulant eficient şi imposibilitatea reducerii lui la normal, chiar în prezenţa hiperaldosteronismului, ar explica absenţa fenomenului de scăpare de sub

efectul hormonului la cardiaci. Neconcordanța datelor raportate asupra secreției de aldosteron poate ține de faptul că cele mai multe dozări sînt făcute la bolnavi spitalizați, în repaus, ceea ce scade valorile obișnuite, și de posibilitatea unei hipersecreții intermitente de aldosteron, în funcție de ingestia de sare, ortostatism, efort fizic etc., condiții care agravează staza (119). Valorile foarte dispersate se explică și prin faptul că nu se relatează totdeauna starea clinică a bolnavilor. Secreția de aldosteron este crescută în funcție de gradul stazei și al insuficienței hepatice, de prezența ascitei etc. (592). Ea poate fi normală la bolnavii staționari, fără retenție activă de sodiu, fără complicații hepatice și ascită.

În cazurile de insuficiență cardiacă severă și prelungită, secreția de aldosteron este menținută și stimulată și prin alți factori Cînd inima devine insuficientă, nutriția țesuturilor suferă, ceea ce inițiază un lanț de modificări compensatoare. Anoxia tisulară crește conținutul celular în substanțe osmotice active și capacitatea de hidratare a coloizilor citoplasmici (380). Aceasta atrage apa extracelulară în celulă, în timp ce potasiul intracelular este schimbat cu sodiul extracelular. Intrarea apei în celule antrenează contracția spațiului extracelular prin pierderea apei din spațiul vascular, contribuind la micșorarea volumului sanguin și la stimularea secreției de aldosteron, stimulată și de hiponatremia rezultată din ieșirea continuă a sodiului din spațiul vascular.

La creșterea aldosteronemiei eficace contribuie în bună parte scăderea extracției hormonului din plasmă și a inactivării lui de către ficatul a cărui circulație este tulburată și care, în stadii avansate ale bolii, este și insuficient din punct de vedere metabolic. Este bine demonstrată scăderea inactivării hepatice a aldosteronului în insuficiența cardiacă (53,7% față de 95% la omul normal) (348, 349). Concentrația sanguină a aldosteronului crește prin trei mecanisme în insuficiența cardiacă : inactivare scăzută, secreție crescută și excreție renală scăzută (119, 592) manifestată prin creșterea concentrației sanguine a metaboliților hepatici (349). Prin toate aceste mecanisme, concentrația de aldosteron în insuficiența cardiacă experimentală poate crește pînă la de 45 de ori valoarea normală (Davis, citat de 148). Prin scăderea inactivării hepatice, concentrațiile sanguine de aldosteron pot fi crescute chiar în prezența unei secreții normale și a unei excreții normale. Totuși, valorile secreției suprarenale de aldosteron în insuficiența cardiacă sînt departe de cele întîlnite în ciroză. S-au mai invocat o serie de factori care ar explica efectele aldosteronului asupra reabsorbției de sodiu, chiar în lipsa unei secreții anormal crescute. Astfel, se invocă o creștere a sensibilității celulare la aldosteron și un răspuns anormal al

cardiacilor la încărcarea cu sare. Laragh și colab. (333) semnalează că, în insuficiența cardiacă severă, răspunsul la încărcarea cu sare este paradoxal, secreția de aldosteron scăzînd la regim desodat și crescînd la aport de sare. Acest răspuns ține probabil de ameliorarea condiției cardiace în cazul regimului desodat, scăzînd stimulul de secreție a aldosteronului, și de agravarea insuficienței cardiace în caz de creștere a ingestiei de sare.

Creșterea concentrațiilor de aldosteron nereușind să corecteze defectul primar, contribuie la întreținerea edemelor și la încărcarea mai mare a inimii deficitare. Agravarea edemelor prin aldosteron se observă în toate tipurile de edeme. Toți acești bolnavi reacționează la fel și diferit de normali, cu accentuarea edemelor, creșterea marcată a retenției de sodiu, care este aproape completă, lipsa scăpării de sub efectul aldosteronului și excreție moderată de potasiu.

În insuficiența cardiacă, inițierea evenimentelor care duc la constituirea edemelor ține desigur de starea precară a condițiilor de circulație, la care se adaugă hiperaldosteronismul, creșterea permeabilității capilare (tardiv, ca o consecință a anoxiei tisulare prelungite și a hipertensiunii venoase), scăderea presiunii coloidosmotice (de asemenea tardivă și inconstantă, apărînd numai în cazul cirozei hepatice), creșterea hidrofiliei tisulare din cauza condițiilor de anoxie de care am amintit și a acidozei, rezultat al metabolismului predominant anaerob. Rolul ADH în producerea și întreținerea edemelor cardiace a fost de asemenea discutat. El pare puțin probabil în cazurile comune, dacă se acceptă că reabsorbția de sodiu se face mai ales izoosmotic, odată cu apa în tubul proximal. În insuficiența cardiacă, ADH este inactivat normal, iar sensibilitatea bolnavilor la ADH exogen este normală. Activitatea antidiuretică a serului și urinii a fost găsită crescută în unele cazuri de insuficiență cardiacă și corelează cu osmolaritatea plasmei. Există cazuri în care capacitatea de excreție a apei libere este complet pierdută și în care trebuie admisă totuși o hipersecreție de ADH (42). Este vorba, de obicei, de bolnavi în vîrstă, cu insuficiență cardiacă prelungită și de unii bolnavi cu stenoză mitrală, la care valvulotomia mitrală este urmată de o retenție trecătoare de lichide, cu oligurie și hiponatremie mai mari decît la bolnavii care au suferit alte intervenții chirurgicale.

În insuficiența cardiacă prelungită severă apar uneori fenomene de insuficiență suprarenală : slăbiciune, astenie, pigmentarea pielii și interliniilor articulare, asociate cu hiponatremie și eliminări scăzute de steroizi suprarenali (308, 380, 447, 538). Aceasta poate fi secundară insuficienței hepatice sau unei relative insuficiențe hipofizare, care apare în multe boli cronice. La cei cu evoluție îndelun-

gată, răspunsul la ACTH era subnormal, sugerînd o inhibiție prelungită a suprarenalei, similară cu cea din ciroză (308). Lipsa glicocorticoizilor agravează insuficiența cardiacă, concentrația normală a acestor hormoni fiind necesară pentru o eficiență miocardică optimă. Pe de altă parte, insuficiența corticosuprarenală accentuează efectul ADH. Nu trebuie neglijat faptul că, în lipsa glicocorticoizilor, animalul suprarenalectomizat sau omul cu insuficiență suprarenală sînt mult mai sensibili la efectul de retenție sodică al hormonilor mineraloreglatori.

În aceste forme cu insuficiență suprarenală se obțin răspunsuri bune la tratamentul cu glicocorticoizi (538). Cortizolul are efecte complexe asupra metabolismului hidrosalin. După Beroniade (148), efectul cunoscut de scădere a permeabilității membranelor ar contribui (împreună cu creșterea filtrării glomerulare și antagonismul cu ADH) la poliuria cortizonică, observată și la indivizii normali.

Integritatea sistemului endocrin este necesară pentru o bună adaptare a inimii. STH și hormonii tiroidieni sînt indispensabili pentru realizarea experimentală a hipertrofiei cardiace. Testosteronul, estrogenii și progesteronul au un efect net asupra caracteristicilor electrice ale inimii.

În ce privește *tiroida,* situația este destul de complexă. Studii asupra funcției tiroidiene în insuficiența cardiacă (291) arată o funcție în general normală.

Inima lezată este însă foarte sensibilă la concentrații crescute de hormoni tiroidieni. S-a preconizat hipotiroidizarea terapeutică în insuficiența cardiacă severă, cu scopul de a reduce nevoile energetice ale organismului la care inima insuficientă nu mai poate face față. Lucrul cerut inimii este determinat în special de necesitatea pe care o au țesuturile pentru oxigen. Scăzînd consumul de oxigen s-ar putea ameliora lucrul inimii. Între 1933 și 1937, circa 350 de bolnavi cu angină de piept severă sau insuficiență cardiacă ireductibilă au fost supuși tiroidectomiei, cu ameliorare netă (58). Încercările de utilizare a antiroidienelor de sinteză au fost mai puțin fructuoase, obținerea rezultatelor fiind lentă și întreținerea necesitînd tratament continuu cu substanțe destul de toxice. După Means, sînt utile pentru evaluarea beneficiului unei terapii antitiroidiene și pentru pregătirea bolnavului în vederea administrării de radioiod. Acesta constituie tratamentul de elecție pentru scopul indicat (58). Criteriile de selecție a cazurilor trebuie să fie foarte riguroase (58,372). Bolnavii nu trebuie să fie în pericol iminent, tratamentul necesitînd circa 3 luni pentru aprecierea rezultatelor. Nu se vor lua în considerare pentru tratament decît cazurile severe de insuficiență cardiacă (sau angină de piept) care nu mai răspund la tratamentele

obişnuite şi care durează de suficient timp pentru a nu mai spera într-o ameliorare spontană. Prezenţa hipotiroidiei, a reumatismului poliarticular acut, a cirozei sau infarctului recent constituie contraindicaţii.

După determinarea captării tiroidiene de I^{131} cu o doză trasoare, se calculează doza eficientă (300—500 μC I^{131} pe gram de ţesut tiroidian). Hipotiroidia apare după 2—3 luni de la tratament, de obicei cu ameliorarea insuficienţei cardiace sau a crizelor anginoase. În caz că insuficienţa tiroidiană este prea severă şi supărătoare, se poate corecta cu doze mici de pulbere de tiroidă uscată (15—30 mg pe zi) sau mai bine cu dextrotiroxină. Este util să se menţină un metabolism bazal în jurul a — 20% (372). Alţi autori preferă administrarea de doze mici (10 mC) repetate la nevoie pentru a induce un hipometabolism, nu o insuficienţă tiroidiană severă. Blumgart şi colab. raportează ameliorări în trei sferturi din cazuri (58). Pe baza cîtorva necropsii la bolnavi tiroidectomizaţi pentru boli cardiace, ei afirmă că hipotiroidizarea nu accelerează procesul de arterioscleroză (323).

Hipotiroidizarea cardiacilor constituie o terapeutică de excepţie şi, în orice caz, trebuie evitat mixedemul, care, ca şi hipertiroidia, este defavorabil evoluţiei unei cardiopatii prin scăderea forţei de contracţie a inimii, revărsatele pericardice etc.

Tratamentul cu antagonişti aldosteronici în stările de hiperaldosteronism secundar. Acest tratament este indicat în toate stările în care aldosteronul contribuie efectiv la întreţinerea edemelor, ca nefroza, ciroza decompensată şi insuficienţa cardiacă cu hiperaldosteronism. El este inutil în alte condiţii, efectul natriuretic al antagoniştilor aldosteronici fiind legat exclusiv de activitatea excesivă a hormonului. Acest tip de medicaţie este ineficient în ciroza nedecompensată, în hipertensiunea arterială fără aldosteronism sau în insuficienţa cardiacă obişnuită, ca şi în cazurile în care cvasitotalitatea sodiului este reabsorbită la nivelul tubului proximal, schimbul de ioni sodiu-potasiu nemaiputîndu-se face în tubul distal, din lipsă de material. Ei sînt foarte utili în edemele rezistente la tratamentele obişnuite, caracterul de rezistenţă fiind explicabil prin efectul aldosteronului. Ei sînt de asemenea eficienţi la bolnavi la care tratamente prelungite cu regim desodat şi natriuretice (diuretice mercuriale, tiazidice etc.) au dus la depleţia stocurilor de sodiu, ceea ce stimulează aldosteronul şi creează rezistenţă la efectul diuretic al altor medicamente. Aceasta se observă deseori la cardiaci şi cirotici. În general, administrarea unui diuretic este urmată de depleţia de lichide, care stimulează secreţia de renină şi aldosteron. Diagnosticul de hiperaldosteronism este, probabil, în stările amin-

tite, întărit de inversarea raportului Na/K în urină, cu natriurie scăzută sub 10 mEq în 24 de ore și kaliurie relativ crescută. Dozarea urinară a aldosteronului, eventual determinarea ritmului de secreție a acestui hormon, confirmă diagnosticul. Antagoniștii aldosteronului se pot grupa în inhibitori ai sintezei și antagoniști ai efectului periferic al hormonului (tabelul IX).

TABELUL IX

Antagoniștii aldosteronului	Inhibitori ai sintezei	Blocarea 11-β-hidroxilării (metopiron) Blocarea 18-hidroxilării SU-9055 ROL-8307
	Antagoniști periferici	Spironolactone Triamteren Phanurane (11614 RP) Progesteron Cortizol (?)

Dintre inhibitorii sintezei, amfenona — prea toxică — și OP' — DDD nu au fost utilizate în hiperaldosteronismul secundar. Primul utilizat a fost metopironul [2-metil-1, 2-bis- (3-piridil)-1 propanonă]. Acesta blochează specific 11-β-hidroxilarea, scăzînd sinteza tuturor steroizilor cu această funcție, deci și a aldosteronului. În hiperaldosteronism însă, efectul este mediocru, deoarece inhibînd și sinteza cortizolului, crește precursorul acestuia, 11-dezoxicortizolul (compusul S) care are activitate mineraloreglatoare. Dozele active sînt de 1—1,5 g pe zi. Recent s-a sintetizat un compus înrudit cu metopironul — SU 9055 (tetrahidronaftilpiridin), inhibitor al sintezei aldosteronului prin blocarea 18-oxidării (54). Dozele active (5 g pe zi) induc diureză sodică la edematoși și ascitici. Efectul natriuretic al heparinei la indivizii cu edeme era cunoscut mai de mult. În ultimii ani au fost utilizați în acest scop derivați ai heparinei (heparinoizi). Dintre aceștia, SP-54 (acid xilan-polisulfuric) și ROL-8307 (acid N-formil-chitosan-polisulfuric) par cei mai promițători. Cercetări foarte recente ale grupului lui Conn (116), făcute pe bolnavi cu aldosteronism primar, deci cu secreție autonomă de aldosteron, și cu inhibiția sistemului renină — angiotensină, sugerează o acțiune de blocare a sintezei prin ROL-8307. Substanța are 10% din proprietățile de clarificare a serului de către heparină, 75% din activitatea natriuretică a acesteia și o activitate anticoagulantă abia detectabilă.

Mult mai utilizați sînt inhibitorii acțiunii periferice a aldosteronului, în special spironolactona, cunoscută sub numele de aldac-

ton. Ceilalţi inhibitori periferici folosiţi în clinică sînt Triamterenul 2, 4, 7-triamino-6-fenilpteridina) şi 11-614 RP (Phanurane). Structura chimică analogă cu a aldosteronului a acestor compuşi sugerează o inhibiţie de tip competitiv prin blocarea locurilor de acţiune a hormonului la nivelul celulelor tubului distal renal. Într-adevăr, ei nu sînt activi în lipsa aldosteronului şi blochează şi efectele hormonului exogen.

În cazul aldosteronismului secundar prin abuz de natriuretice, aldactona în doză de 100 mg la 6 ore sau Triamterenul 100—300 mg pe zi sau Phanurane 200—400 mg restabilesc răspunsul diuretic. În ciroza cu hiperaldosteronism şi în nefroză, doze de 400—1 000 mg aldactonă sau 150—300 mg Triamteren sînt de asemenea active. Efectul este mai bun prin asocierea celor două medicamente şi totdeauna ele trebuie asociate cu diureticele obişnuite (tiazidice, mercuriale sau soluţie hipertonică de manitol). Acestea, scăzînd reabsorbţia de sodiu în tubul proximal, cresc aportul de sodiu în tubul distal, permiţînd efectul optim al antialdosteronicelor. Asocierea de aldactonă cu hidroclorotiazidă, repaus la pat şi restricţie de sodiu este cea mai puternică combinaţie diuretică cunoscută înainte de aplicarea acidului ethacrynic (469). În asociere cu diureticele thiazidice, antialdosteronicele sînt utile şi pentru că se opun fugii urinare de potasiu, hipokaliemia prin diuretice fiind dezavantajoasă în ciroză şi în insuficienţa cardiacă, în care favorizează tulburările de ritm cardiac. Suplimentarea cu potasiu trebuie făcută cu prudenţă în cazul utilizării aldactonei şi este inutilă în cazul Triamterenului.

În cazurile în care sînt indicaţi, antagoniştii aldosteronului produc diureză sodică, cu creşterea volumului urinar şi a excreţiei de clor. Efectul este maxim în a 3-a — a 5-a zi de tratament. Natriul seric scade, kaliuria scade de obicei, dar poate creşte uşor sau rămîne neschimbată. Kaliemia poate creşte. Cu toată natriureza, osmolaritatea urinii scade prin creşterea *clearance*-ului de apă liberă. Modificările oarecum neaşteptate ale metabolismului potasiului ar ţine de un efect propriu al medicamentelor asupra trecerii potasiului din compartimentul intracelular în cel extracelular (pentru spironolactone) şi de un efect de retenţie a potasiului asociat cu un efect natriuretic propriu, în cazul Triamterenului. Toleranţa la spironolactonă şi Phanurane este excelentă, chiar pe perioade foarte lungi pînă la 2 ani. Excepţional se citează tulburări digestive, somnolenţă, erupţii cutanate, ginecomastie, lactaţie şi chiar hirsutism. Nu s-au semnalat atingeri hepatice sau ale sistemului hematopoietic. Nu influenţează secreţia de steroizi suprarenali, cu excepţia aldosteronului, care creşte şi nu antagonizează efectul antiinflama-

tor al cortizolului. La Triamteren, 20% din bolnavi prezintă anorexie, slăbiciune, crampe musculare. După Dérot și Guédon (146), insuficiența renală nu este o contraindicație formală. Este necesară, însă, o supraveghere atentă, cu dozări repetate de uree și electroliți, mai ales ale potasiului plasmatic. Sînt contraindicați, cînd există hiperkaliemie sau hiponatremie importantă, pentru că pot exagera anomaliile ionice pînă la hiperkaliemie mortală. În aceste cazuri, hiperkaliemia se poate corecta prin asocierea unui diuretic tiazidic, hiponatremia se corectează prin restricția hidrică sau administrarea unui diuretic de tip osmotic (ca manitolul) sau prin administrare de corticosteroizi care inhibă secreția de ADH. Spironolactonele sînt indicate, bineînțeles, și în hipertensiunea cu hiperaldosteronism. Ele mai sînt indicate în paralizia periodică familială și ca diagnostic și tratament preoperator în sindromul Conn, în care se folosesc însă doze foarte mari (2 000 mg).

Tratamentul poate să nu dea rezultatele așteptate în cazul prezenței de revărsate importante în seroase (care trebuie evacuate), în cazul insuficienței tratamentului tonicardiac, care nu asigură o filtrare glomerulară suficientă, în caz de insuficiență miocardică ireductibilă sau în caz de dozaj insuficient, dacă hiperaldosteronismul este important.

Progesteronul acționează de asemenea ca antagonist al aldosteronului (154). În ciroză, dozele de 200 mg pe zi intramuscular au un efect similar cu 400 mg pe zi de spironolactone (535). 50 mg progesteron intramuscular inhibă efectul a 20 μg aldosteron, raportul moral *in vivo* fiind de 2 500/1. Progesteronul și steroizii suprarenali sînt probabil antagoniști fiziologici ai aldosteronului. Inhibiția efectului de retenție sodică a aldosteronului și DOC se observă și *in vivo*, la bolnavii addisonieni sau la animalele suprarenalectomizate tratate cu cortizol. Inhibiția acțiunii aldosteronului prin toți acești steroizi se realizează, probabil, tot prin competiție la nivelul locului de acțiune, datorită configurației chimice similare.

SINDROAME ENDOCRINE SECUNDARE ÎN BOLILE INTERNE

Numeroase afecțiuni provoacă reacții de stimulare sau inhibiție a glandelor endocrine, care în unele cazuri se grupează în sindroame destul de caracteristice. Patogenia și caracterul acestor sindroame țin de specificul bolii de fond, putînd fi considerate efectiv secundare acesteia. Dintre aceste sindroame, cîteva sînt suficient de bine individualizate pentru a fi luate în discuție.

MODIFICĂRI ENDOCRINE ÎN CURSUL BOLILOR INFECȚIOASE

Cea mai constantă este *reacția suprarenală*, semnalată de Selye, și care apare în orice stare care solicită sistemele de apărare ale organismului. Stimularea suprarenalei este secundară excitării sistemului hipotalamo-hipofizar, cu eliberare de CRF și ACTH. Într-un studiu recent, Bassoe și colab. (36) găsesc creșterea secreției suprarenale de cortizol în stadiul acut al infecțiilor (erizipel, pneumonie, meningită), între 24,7 și 89,9 mg în 24 de ore (normal, 15—20 mg). În convalescență, aceiași bolnavi aveau ritmuri normale de secreție (10,9—17,2 mg). Secreției crescute îi corespunde o excreție crescută de 17-OHCS (23,7—34,0 mg în 24 de ore), cu scădere la normal după însănătoșire. Metabolismul cortizolului nu pare afectat în acest studiu (altele sugerează o încetinire a metabolizării cortizolului sub influența ACTH). Marks și Leaf (citați de 374) au observat o corelație între excreția renală a corticosteroizilor și fluxul plasmatic renal în condiții experimentale. Aceasta explică scăderea excreției urinare a corticosteroizilor și retenția metaboliților conjugați ai cortizolului în plasmă, în șocul produs de infecție (374). Stimularea sistemului hipotalamo-hipofizar este demonstrată de faptul că în cursul stărilor acute funcția suprarenală este mai greu supresibilă la dexametazon (552).

Dacă boala infecțioasă durează mai mult de o săptămînă, funcția suprarenală poate reveni la normal. Clinic și experimental, răspunsul suprarenal este esențial în apărarea antiinfecțioasă. În cursul bolilor infecțioase la copii, ACTH și cortizolul sînt crescute în sînge (50), reacția hipofizo-suprarenală este foarte intensă și de scurtă durată în cazul infecțiilor bacteriene severe, dar slabă sau nulă în bolile benigne. Funcția suprarenală pare să coreleze cu gravitatea infecțiilor. În formele grave și severe ea poate fi inhibată (82).

În bolile infecțioase acute și în special în cele care interesează sistemul nervos se observă de asemenea o creștere a eliminărilor de catecolamine, cu revenirea la normal după dispariția febrei.

Reacția hipofizară nu se limitează probabil numai la ACTH, deoarece se semnalează creșterea concentrației sanguine de STH în *stress*-ul post-operator. Aceasta, împreună cu creșterea catecolaminelor, explică stimularea eliberării de AGL și scăderea toleranței la glucoză (471).

În ceea ce privește *tiroida*, reacția ei depinde de natura bolii și de stadiul în care este investigată, dar funcția ei apare deseori modificată (216, 554). Astfel, Milcu și colab. (386) semnalează stimularea funcțională a tiroidei în reumatismul poliarticular acut. După Vannotti (citat de 216), ca și după Revis (458), activitatea func-

ţională a tiroidei este crescută în procesele inflamatorii acute, dar scade pînă la blocare completă în bolile inflamatorii cronice. Gradul inhibiţiei depinde de întinderea, durata şi severitatea procesului inflamator şi funcţia tiroidiană revine la normal în aproximativ două luni după vindecarea bolii. Hipertiroidia se întîlneşte în gripă, encefalite virotice, tuberculoză, reumatism, sifilis (216). O incidenţă mare a hipertiroidiei s-a observat în ţara noastră în timpul marilor epidemii de gripă (216, 384). În multe boli, tiroida poate fi interesată în procesul infecţios, tiroidita subacută apărînd des în cursul epidemiilor de scarlatină, parotidită epidemică, limfadenoze, sau însoţind erizipelul, pneumonia, amigdalitele, reumatismul poliarticular acut. O reacţie tiroidiană cu creşterea marcată precoce a activităţii tiroidiene, urmată de uşoară scădere, se observă şi în infecţia experimentală cu virus gripal. Tot într-un studiu experimental pe şobolani infectaţi cu un tip virulent de pneumococ, Shambough şi Beisel (492) observă în faza acută a bolii scăderea funcţiei tiroidiene, cu scurtarea timpului biologic de înjumătăţire a tiroxinei şi scăderea legării proteice a hormonilor tiroidieni. Tulburările funcţiei tiroidiene sînt mai inconstante şi mai variabile decît ale funcţiei suprarenale, dar funcţia tiroidiană este importantă în răspunsurile normale de apărare (550).

SINDROMUL POST-GASTRECTOMIE

După gastrectomia subtotală practicată pentru ulcer gastric sau duodenal apar o serie de tulburări de intensitate inegală, în funcţie de felul operaţiei şi de toleranţa individului. Dintre acestea, anemia feriprivă, sindromul de *dumping*, osteomalacia şi sindromul de slăbire pînă la caşexie sînt cele mai cunoscute. Nu vom discuta primele două aspecte, în care participarea endocrină lipseşte (pare posibilă o participare a pancreasului endocrin în sindromul de *dumping)*.

Apariţia bolilor osoase ca o complicaţie tardivă a gastrectomiei a fost semnalată mai de mult. În ultimii ani, mai multe grupuri de cercetători au investigat sistematic serii mari de bolnavi, la intervale diferite de la gastrectomie (tabelul X).

Calciul seric este mai frecvent scăzut la grupul de bolnavi cu gastrectomie, dar dacă se face corecţia pentru proteinele serice, procentul nu este mult mai mare faţă de bolnavii neoperaţi cu excepţia bătrînilor, care au mai des calciul scăzut şi fosfataza alcalină crescută (969). Fosforemia nu este modificată. Unii autori (101, 143) găsesc o mare proporţie de boli osoase (osteomalacie sau osteoporomalacie) la gastrectomizaţi (cu teste funcţionale, radiologice şi biop-

TABELUL X

Autorii	Nr. de cazuri	Operația: Gastrectomie Polya	Operația: Gastrectomie Billroth I	Operația: Vagotomie cu drenaj	Fosfataza alcalină crescută %	Ca seric scăzut %
Deller și colab. (340)	100	82	18		14,4	6
Clark și colab. (257)	96	96			13,7	0
Morgan și colab. (968)	1 228	882	71	324	Gastrectomie 12,3 Vagotomie 8,4	Gastrectomie 16 5,3* Vagotomie 9,2 3,8*
Morgan și colab. (968)	180	ulcer neoperat			6,2	5,5 1,6*

* Cu corecție pentru proteinele serice.

tice). În contrast cu aceste date, Morgan și colab. (397), făcînd 84 de biopsii la bolnavi selecționați dintre cei cu modificări biochimice și clinice sugerînd osteomalacia (calciul și fosforul scăzute, fosfataza alcalină crescută, calciurie mică, dureri osoase), găsesc tabloul de osteomalacie numai la 6 din ei. Aceasta este mai frecventă la femei (3%) și în general la bolnavi în vîrstă. Mecanismul prin care se produce boala osoasă constă în scăderea absorbției digestive a calciului, demonstrată cu Ca^{47} (569). Scăderea calcemiei stimulează activitatea paratiroidelor, care produc demineralizarea oaselor. Anamneza îngrijită arată că acești bolnavi au de obicei și o ingestie scăzută de calciu și vitamină D (sub 100 U pe zi, care este necesitatea minimă). Scăderea absorbției de calciu și carența de vitamină D agravată în caz de tulburare a absorbției grăsimilor duc la decalcifiere de tipul osteomalaciei, dar care se combină cu aspecte de osteoporoză în cazul că și metabolismul proteic este tulburat (la bătrîni, în sindromul de slăbire). Reacția paratiroidiană, obișnuită în rahitism și osteomalacie, agravează tulburarea osoasă. Tratamentul este cel specific osteomalaciei. Vitamina D în doze de 1 000 U pe săptămînă duce rapid la normalizarea biochimică și dispariția durerilor, cu vindecarea pseudofracturilor. Tabloul osos, însă, nu se normalizează decît după asocierea cu calciterapie (397).

SINDROMUL CARENŢIAL TARDIV AL GASTRECTOMIZAŢILOR

Descris de Lambling şi Conte (329), sindromul apare cu o frecvenţă de 1% la bolnavi de obicei peste 40 de ani care au suferit cu cîţiva ani înainte o gastrectomie subtotală cu excluderea cadrului duodenal (tip Polya — Finsterer). Pierderea în greutate este progresivă, pînă la stare de denutriţie gravă şi caşexie. Uneori, după perioade de latenţă mai mult sau mai puţin îndelungată, starea se agravează rapid, cu ocazia unei afecţiuni intercurente. Anemia este obişnuită, cu carenţă de proteine şi fier, rareori megaloblastică. Examenele biochimice arată scăderea proteinelor, în special a albuminelor, deseori a colesterolului şi lipidelor, eventual a calcemiei. Examenul radiologic arată evacuarea corectă a gurii de anastomoză, absenţa ulcerului peptic sau a fistulelor gastrocolice. Aceste modificări reflectă malabsorbţia, pusă în evidenţă prin studii de bilanţ caloric şi azotat, cu pierdere intestinală de albumine (569). Malabsorbţia lipidelor, inconstantă la gastrectomizaţii cu stare bună de nutriţie, este frecventă la cei denutriţi. Tulburările absorbţiei intestinale se explică prin pierderea sincronismului normal între trecerea bolului alimentar şi fluxul secreţiilor biliare şi pancreatice, trecerii bruşte, rapide, în jejun a alimentelor insuficient preparate de digestia gastrică şi prin tranzitul intestinal rapid. Deseori bolnavii au şi atingeri hepatice şi pancreatice. Insuficienţa pancreatică este explicată prin scleroza pancreatică observată la necropsie (312). Insulele Langerhans apar relativ hiperplaziate. De altfel, curba de hiperglicemie provocată este în general plată (mai rar cu vîrf major exagerat) şi cu hipoglicemie accentuată postabsorbtivă. Accidentele hipoglicemice sînt destul de frecvente ; se citează chiar cazuri de come hipoglicemice mortale. Aceste accidente sînt obişnuite în insuficienţa hipofizară.

Studiul sistemului endocrin arată un tablou clasic de insuficienţă hipofizară (288). Primul simptom este insuficienţa gonadică de diverse grade, pînă la impotenţă, care apare şi înafara stării de denutriţie. Pilozitatea sexuală este redusă, iar testiculele sînt atrofice, cu scleroză peritubulară, involuţia tubilor seminiferi şi rărirea grupurilor de celule Leydig. Excreţia de 17-CS este scăzută. Bolnavii prezintă semnele tipice ale insuficienţei tiroidiene : caracterele tegumentelor şi fanerelor, lentoare în ideaţie şi exprimare, sensibilitate crescută la frig. Testele de funcţie tiroidiană confirmă hipotiroidia. Iodocaptarea scăzută creşte după TSH, indicînd caracterul secundar al tulburării tiroidiene. Examenul histopatologic al tiroidei arată imagini hipofuncţionale, atrofie şi scleroză (288, 312). Sînt de asemenea prezente semnele insuficienţei suprarenale : astenie, hipo-

tensiune arterială, hipoglicemie. Clinica este confirmată de scăderea excreţiei urinare de 17-OHCS (288, 312). Răspunsul la ACTH este de obicei bun, înafara unor cazuri în care apare şi pigmentaţia, sugerînd o insuficienţă suprarenală primitivă, probabil prin atrofie. În cazul asocierii insuficienţei hepatice se poate adăuga tulburarea catabolismului hepatic al hormonilor suprarenali. Examenul anatomopatologic evidenţiază scleroza suprarenalei, cu atrofie, rarefacţia spongiocitelor şi scleroză discretă în unele cazuri. Hipofiza este atrofică, scleroasă, cu scăderea numărului şi a volumului diferitelor celule. Eliminările de FSH au fost scăzute în multe din cazurile cercetate. Testul la metopiron a fost normal într-un caz cercetat.

Mecanismul prin care se produce acest sindrom tipic endocrin este neclar, dar este probabil comun şi altor stări de caşexie, deşi nu este un fenomen general legat de aceste stări. Astfel, în tuberculoza pulmonară severă prelungită, ca şi în cancerul bronşic (cu care erau asociate unele din cazurile observate de Kourilsky şi colab.), se citează scăderea funcţiei tiroidiene (195) şi a excreţiei steroizilor urinari, cu răspuns bun la ACTH şi creşterea steroiduriei, normală sau insuficientă la metopiron. S-a descris de asemenea un sindrom de panhipopituitarism în tuberculoza pulmonară veche. Cele mai multe cazuri de sindrom carenţial la gastrectomizaţi nu sînt însă asociate cu tuberculoză. Sindromul seamănă mai curînd cu insuficienţa hipofizară, care apare în denutriţia cronică experimentală şi mai ales cu sindromul de panhipopituitarism pe care îl fac indivizii care suferă o denutriţie impusă, ca în cazul deportaţilor (208), cu denutriţia bolnavelor cu anorexie mintală sau cu aceea secundară tulburărilor digestive (sprue, kwashiorkor). Se ştie că în cazul copiilor cu denutriţie severă, şi creşterea este tulburată, prin scăderea STH hipofizar. La şobolan, inaniţia goleşte conţinutul hipofizar de STH. Regimurile sărace în grăsimi scad capacitatea de reproducere la şobolan şi numărul celulelor bazofile în hipofiză. Deficitul de vitamine A şi B_6 interferează cu sinteza hormonilor hipofizari, suprarenali şi gonadici. Răsunetul asupra hipofizei se realizează probabil prin intermediul hipotalamusului.

Tratamentul substitutiv endocrin corectează mare parte din tabloul clinic, dar fenomenele digestive persistă şi, la întreruperea tratamentului hormonal, apare rapid recăderea. El este necesar pentru pregătirea preoperatorie, deoarece singurul tratament eficient este restabilirea tranzitului duodenal, care duce rapid la corectarea tulburărilor, fără alt tratament. Tratamentul preoperator constă din steroizi anabolizanţi sau testosteron (25 mg de 2—3 ori pe săptămînă), extracte de tiroidă (10 cg pe zi), cortizol (25 mg pe zi) şi, la nevoie, DOC (5 mg de 3 ori pe săptămînă). Acest tratament, îm-

preună cu corectarea insuficienței secretorii de acid clorhidric, administrarea de fermenți pancreatici și vitaminoterapie intensă (complex B, vitamină D) ameliorează suficient starea generală ca să permită intervenția chirurgicală.

SINDROMUL ENDOCRIN DIN INSUFICIENȚA HEPATICĂ

Nu vom insista asupra patogeniei acestui sindrom, pe care am expus-o recent (516). Acest sindrom se explică prin rolul ficatului în reglarea funcției glandelor endocrine, ficatul fiind interpus în mecanismul de reglare între hipotalamus — hipofiză și glandele periferice. Ficatul fiind principalul loc de inactivare a celor mai mulți hormoni, concentrația sanguină a hormonilor este în ultimă instanță dependentă în cea mai mare măsură de starea funcțională a ficatului. Ritmul inactivării hepatice a hormonilor în ficatul normal se adaptează la ritmul secreției și la nivelul concentrației sanguine, constituind un mecanism de autoreglare pentru controlul homeostazei hormonilor plasmatici. Sindromul endocrin nu apare decît în insuficiența hepatică gravă, ficatul avînd o mare rezervă enzimatică. Sindromul endocrin se caracterizează prin insuficiență suprarenală glicocorticoidă și gonadică la bărbat, hiperestrogenie posibilă la ambele sexe, modificări necaracteristice ale funcției tiroidiene, hipersecreție de aldosteron și, în unele cazuri, de ADH. Realizarea sindromului este complexă. În ceea ce privește insuficiența suprarenală, intervine deficitul de inactivare hepatică a hormonilor suprarenali, prin scăderea specifică a activității Δ-4-steroidhidrogenazei, enzima care limitează ritmul inactivării tuturor steroizilor cu funcție Δ-4-3-ceto (84, 442). Din această cauză, timpul biologic de înjumătățire a cortizolului este prelungit, iar metabolizarea corticosteroizilor anormală, cu creșterea 6-β-hidroxicortizolului, a cortolilor și cortolonilor (neinactivați la Δ-4-3-ceto) și scăderea conjugaților glicuronați. Concentrația plasmatică de cortizol relativ crescută inhibă ACTH hipofizar (prin intermediul hipotalamusului), punînd în repaus suprarenala, ceea ce explică tabloul caracteristic al 17-OHCS normali în plasmă și scăzuți în urină. Cu timpul se ajunge la o insuficiență suprarenală cu scăderea răspunsului la ACTH și dispariția variațiilor nictemerale ale secreției, rezerva suprarenală fiind scăzută din cauza inhibiției prelungite. Scade de asemenea sinteza hepatică a proteinei transportoare a cortizolului. 17-CS sînt de obicei scăzuți în hepatita acută și ciroză, ca în mai toate bolile cronice. Rezerva hipofizară de ACTH poate fi normală (289) sau scăzută în ciroză (481), în funcție de stadiul bolii. La examenul anatomopatologic, suprarenala este normală sau atrofică, iar histologic apare

constant atrofia zonei fasciculate (22, 332). Tipul de ciroză cu semne de hipercorticism, descris de Bongiovanni și Eisenmenger, care apare la femei tinere, este foarte rar și pare legat de alterarea hepatică în cursul bolii lupice (hepatită lupoidă).

Aldosteronul este crescut în ciroză, atît prin scăderea inactivării hepatice, cît și prin stimularea secreției suprarenale prin intermediul tulburării hemodinamice, cu răsunet renal și hipersecreție de renină-angiotensină. Aldosteronismul secundar contribuie la întreținerea ascitei și edemelor. Funcția tiroidiană nu este constant alterată. Rezultatele variabile din literatură se explică prin gravitatea și stadiul bolii, regimul alimentar și tratamentele urmate. Inconstanța tulburării tiroidiene se datorește probabil și faptului că hormonii tiroidieni sînt inactivați larg în toate țesuturile. Ficatul, deși are un rol important în metabolizarea lor, nu este singurul organ inactivator, ca în cazul steroizilor, care sînt foarte puțin inactivați în periferie. În formele înaintate de ciroză, scăderea iodemiei proteice se explică prin scăderea sintezei proteinelor de transport, dar fracția liberă este normală.

Funcția gonadică este tulburată în ciroza hepatică la bărbat, la care insuficiența gonadică severă este constantă, iar ginecomastia frecventă. 17-CS sînt scăzuți prin insuficiență suprarenală și testiculară. Testiculele sînt atrofice, iar caracterele sexuale secundare sînt net scăzute. Insuficiența gonadică pare a fi secundară inhibiției funcției gonadotrope a hipofizei, prin estrogenii circulanți și prin carența proteică și vitaminică. La femei, apar, în perioada de început a bolii, menometroragii funcționale, iar în stadiile finale se găsește insuficiență ovariană cu atrofie genitală (517). Semnele de hiperestrogenie, între care se consideră și formarea steluțelor vasculare și eritemul palmar, se explică prin mai mulți factori. În primul rînd, inactivarea hepatică a estrogenilor este tulburată. Eliminările urinare sînt inconstant crescute, dar la probele de încărcare, deficitul de metabolizare apare constant. Valorile găsite cu metodele biologice fiind mai mari, se poate lua în considerare eventualitatea metabolizării în compuși neobișnuiți, nedozați cu metodele chimice. Se adaugă scăderea metabolismului androgenilor, care — nefiind metabolizați suficient în ficat — sînt transformați la periferie în estrogeni. În ceea ce privește hipersecreția de ADH, acesta este crescut totdeauna după paracenteză, în perioada de formare a ascitei (594) și este deseori crescut chiar înafara acestor perioade, dacă este dozat în vena jugulară.

Sheehan (493) găsește că în ciroza hepatică obișnuită nu se găsesc semne nete de insuficiență hipofizară, deși există cazuri bine documentate de insuficiență pluriglandulară de tip central,

la care examenul anatomopatologic a arătat scleroza hipofizei și a glandelor periferice (313). Spre deosebire de acest aspect, în hemocromatoză, semnele de insuficiență hipofizară sînt constante. În această boală intervine însă, nu numai mecanismul hepatic de scădere a inactivării hormonilor, ci și leziuni ale glandelor endocrine prin depunere de fier cu reacție inflamatoare, atrofie și scleroză consecutivă. Aceste depuneri sînt constante în suprarenală și hipofiză, și mai rare în tiroidă. Insuficiența testiculară și cea ovariană sînt secundare insuficienței hipofizare (140). Sindromul endocrin este tipic și răspunde la tratamentul specific.

Tratamentul sindromului endocrin din ciroza hepatică obișnuită este dificil. Insuficiența suprarenală, în cazurile în care este severă, trebuie corectată cu glicocorticoizi, dar aceasta este rareori necesar. În schimb, sindromul hiperestrogenic trebuie tratat atît pentru tulburările clinice supărătoare, cît și pentru faptul că estrogenii în concentrații mari agravează insuficiența hepatică. Steroizii anabolizanți (din grupa celor nealkilați la $C_{17}\alpha$), testosteronul, eventual asociați cu progesteronul, antagonizează cel mai eficient tulburările excesului de estrogeni și ameliorează sinteza proteinelor.

În ciroza hepatică se observă cu oarecare frecvență tulburări de metabolism osos, cu osteoze rarefiante de tip osteoporotic, malacic sau mai des mixte, la care contribuie : imobilizarea, anorexia cu aport scăzut de calciu și proteine, achilia gastrică, deficitul de săruri biliare și insuficiența pancreatică cu malabsorbție în special de vitamină D, insuficiența hormonilor anabolizanți proteici și inevitabila reacție paratiroidiană (110).

Un scurt comentariu merită rolul ficatului în menținerea hipertensiunii arteriale. Ciroza hepatică este incompatibilă cu menținerea hipertensiunii, care scade odată cu dezvoltarea afecțiunii hepatice. Normotensivii devin frecvent hipotensivi. Ficatul este indispensabil chiar pentru menținerea hipertensiunii mineralocorticoide sau renale (345). În aceasta din urmă, efectul hepatectomiei sau al intoxicației cu CCl_4 este explicabil prin scăderea sintezei hepatice a renin-substratului. Scăderea tensiunii arteriale este probabil secundară tulburărilor hemodinamice (vasodilatație periferică, șunturi arteriovenoase), scăderii răspunsului vascular la substanțe presoare (prin fenomen de tahifilaxie la angiotensina crescută) și poate prin secreția unei substanțe vasodepresoare.

Metabolismul hepatic al catecolaminelor este numai puțin alterat în ciroză la om și experimental, enzimele inactivatoare fiind ubicuitare, deși ficatul are un rol important (220). În fazele terminale ale bolii, hipotensiunea severă pare a fi consecința epuizării stocurilor tisulare de catecolamine (365).

SINDROAME ENDOCRINE PARANEOPLAZICE

Deşi prima descriere a unui caz de tumoare bronşică asociată cu hipercorticism a apărut încă din 1928, înţelegerea acestor sindroame endocrine paraneoplazice nu a fost posibilă decît în ultimii ani, cînd tehnicile moderne biologice şi imunochimice au permis identificarea substanţelor active, similare sau identice cu hormonii secretaţi de glandele endocrine, în ţesuturile tumorale, sîngele şi urina bolnavilor. Desigur, sînt necesare studii biochimice şi fizice, analiza secvenţelor de aminoacizi şi cunoaşterea structurilor terţiare, pentru a preciza identitatea acestor substanţe cu hormonii. Unii autori nu exclud cu desăvîrşire posibilitatea captării de hormoni în tumoare, cu eliberarea lor periodică în sistemul vascular (94), dar cele mai multe argumente sînt în favoarea secreţiei tumorale. Aceste tumori neendocrine, secretînd hormoni, realizează tablouri clinice identice cu cele observate în caz de hipersecreţie glandulară. În privinţa testelor funcţionale, ele se comportă anarhic, asemenea cu tumorile ţesuturilor endocrine, care au o secreţie autonomă, neintegrată în sistemele de control neurohipofizare.

Deşi rare, studiul acestor sindroame prezintă un mare interes teoretic şi, evident, un interes practic din punctul de vedere al diagnosticului diferenţial şi, implicit, al tratamentului. Explicaţia mecanismului acestei sinteze ectopice de hormoni nu este clară. Ea ar putea reflecta un fel de dediferenţiere ontogenetică în cadrul procesului neoplazic. Sinteza unor proteine anormale pentru suşa celulară respectivă ar fi expresia unui potenţial genetic latent, aparţinînd bagajului genetic comun tuturor celulelor organismului şi reprimată în mod normal în celula diferenţiată.

Cea mai curioasă dintre aceste neoplazii cu potenţă secretorie este carcinomul bronşic nediferenţiat, cu celule mici, care pe lîngă sindroame neurologice şi neuromusculare, poate realiza o varietate de sindroame endocrine (542). Excepţional, o tumoare poate secreta mai mulţi hormoni (812), ceea ce pune probleme de diagnostic diferenţial cu sindroamele de poliadenomatoză endocrină.

SINDROMUL DE SECREŢIE NEADECVATĂ DE HORMON ANTIDIURETIC

În 1957, Schwartz, Benett, Curelop şi Bartter (486) interpretează două cazuri de carcinom bronşic cu hiponatremie ca fiind realizate printr-o secreţie neadecvată de ADH, sindrom cunoscut astăzi ca sindromul Schwarz-Bartter. De atunci au fost comunicate în

literatură circa 30 de cazuri similare, cele mai multe la bolnavi cu tumori bronşice de tip anaplastic, cu celule mici, şi în cancerul pancreatic etc. Sindromul apare şi în cazuri de traumatisme craniene, tumori cerebrale sau după intervenţii neurochirurgicale, în porfiria acută, în mixedem sau fără cauză aparentă. În aceste din urmă cazuri, secreţia de ADH nu este ectopică, ci numai neadecvată prin tulburarea mecanismelor de integrare nervoasă.

Clinic bolnavii prezintă semne de intoxicaţie cu apă, asemănătoare cu tabloul realizat prin administrarea de doze mari de ADH şi apă la omul sau animalul normal şi anume anorexie, greaţă, vărsături, stare de somnolenţă, confuzie, convulsii, fără insuficienţă suprarenală, nici tulburarea funcţiei renale. La examenele biochimice se găseşte hiponatremie (pînă la 110 mEq/l) cu natriurie mare şi osmolaritate urinară crescută, depăşind pe a serului, care este subnormală (pînă la 235 mOsm/l). În mod obişnuit, hipotonicitatea serului ar trebui să inhibe secreţia de ADH, ceea ce nu se întîmplă, secreţia tumorii fiind autonomă. Se ajunge la o stare de retenţie cronică de apă, retroresorbţia tubulară renală de apă fiind permanent crescută. Bolnavul neputînd elimina apa la o încărcare cu apă (chiar în cantitate obişnuită), hiponatremia se agravează prin hemodiluţie. Din cauza expansiunii spaţiului extracelular consecutivă retenţiei de apă, creşte filtrarea glomerulară şi scad secreţia de aldosteron şi reasorbţia tubulară de sodiu, ceea ce duce la pierdere renală continuă de sodiu, cu agravarea hiponatremiei. Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu toate stările de hiponatremie (406).

În ceea ce priveşte etiopatogenia sindromului, s-a presupus la început o tulburare a secreţiei de ADH prin interferenţa cu impulsuri vagale aferente din tumoare, o alterare a metabolizării ADH prin metastaze hepatice, stimularea eliberării de ADH prin metastaze cerebrale. Cea mai plauzibilă explicaţie este secreţia de ADH de către tumoarea bronşică şi eventual de către metastazele ei, pentru care pledează mai multe fapte: detectarea activităţii antidiuretice crescute în urină (546), în plasmă (65) şi în ţesutul tumoral. Extractul de tumoare fracţionat prezintă la filtrarea prin gel o mobilitate identică cu argininvasopresina şi se comportă la fel şi în alte teste biologice şi biochimice.

Tratamentul constă în restricţia de lichide (maximum 700 ml/24 de ore) şi, în caz de intoxicaţie gravă cu apă, injectarea de ser clorurat hipertonic cu efect trecător, deoarece sarea suplimentară este eliminată rapid. Corticosteroizii, inclusiv aldosteronul, nu ameliorează tabloul clinic şi biologic, dar asocierea ACTH cu oxitocină (7—10 U) în soluţie cu resorbţie lentă ar ameliora starea

clinică. Evident, tratamentul etiologic al neoplaziei (chirurgical, chimioterapic, radioterapic) este obligatoriu, deși rezultatele raportate pînă acum nu sînt încurajatoare. În puținele cazuri în care tratamentul tumorii a permis o ameliorare tranzitorie, sindromul de secreție neadecvată de ADH a dispărut.

SINDROMUL DE HIPERCORTICISM PRIN SECREȚIE ECTOPICĂ DE ACTH

De la prima descriere a lui Brown s-au descris pînă astăzi circa 150 de cazuri din acest sindrom care însoțește cel mai des (peste 55% din cazuri) cancerul bronșic cu celule mici (406). Circa 10% din cazurile de astfel de tumori bronșice se însoțesc de hipercorticism. În al doilea rînd se situează cancerul timusului și al pancreasului endocrin și mult mai rar sindromul apare în cursul evoluției cancerelor de tiroidă, ovar, testicul, glandă mamară, prostată, uter, rinichi etc.

Afecțiunea atinge ambele sexe, cu predominanță la sexul masculin (ca și cancerul pulmonar) și apare la toate vîrstele, mai frecvent în jurul vîrstei de 50 de ani. Spre deosebire de aceasta, boala Cushing obișnuită este mai frecventă la femei între 20 și 40 de ani.

Clinic, aspectul variază de la simptomatologia completă a bolii Cushing, pînă la forme incomplete, foarte atipice. Bolnavii sînt deseori pigmentați, fie prin efectul de pigmentație propriu ACTH, fie prin secreție concomitentă de ACTH și MSH de către tumoare.

În 50% din cazuri, simptomele clinice sînt ale unei boli Cushing foarte grave, cu evoluție neobișnuit de rapidă : tegumente atrofice, acnee, striuri roșii, echimoze, obezitate tronculară cu facies rotund, vultuos, atrofii musculare, edeme, hipertensiune arterială, diabet steroid, osteoporoză, tulburări psihice, iar la femei amenoree și hirsutism. Ceea ce domină, însă, este alcaloza hipokaliemică severă, care este rară în boala Cushing. În jumătate din cazuri, această tulburare, împreună cu diabetul și cu o extremă slăbiciune musculară, sînt singurele simptome prezente, evoluția bolii fiind atît de rapidă, încît nu este timp să se constituie tabloul clinic complet.

Din punct de vedere biologic și biochimic, înafara alcalozei și a hipokaliemiei cu pierdere renală mare de potasiu (139, 360), se găsesc valori enorme de steroizi în sîngele și urina acestor bolnavi. Astfel, 17-OHCS în plasmă ating cifrele de 24—160 μg % ml (normal 6—20) cu dispariția ritmului nictemeral (360). În urină se citează valori de 28—450 mg 17-OHCS în 24 de ore (normal 3—12),

iar 17-cetosteroizii ating peste 100 mg în 24 de ore (normal 5—20) (338). Aceste cifre depășesc în cele mai multe cazuri pe cele din boala Cushing cu hiperplazie bilaterală sau chiar prin cancer suprarenal. Secreția de aldosteron nu este crescută, cu excepția unui caz. Alcaloza hipokaliemică este realizată prin cantitățile foarte mari de cortizol. Secreția suprarenală excesivă este efectul stimulării printr-o substanță similară cu ACTH, secretată de către tumoare. ACTH dozat cu tehnici biologice a fost găsit crescut în plasma bolnavilor, în tumori și metastaze. În alte țesuturi, ACTH era absent, iar în hipofiză, scăzut (370). Scăderea ACTH hipofizar se explică prin prezența de ACTH nehipofizar în plasmă și inhibiția prin concentrațiile mari de corticosteroizi. Recent, cu tehnica imunofluorescenței, s-a găsit localizarea anticorpilor anti-ACTH în țesutul tumoral (279). Nu este posibil să fie vorba nici de stocarea ACTH hipofizar, deoarece hipofizectomia nu influențează secreția tumorii. La necropsie, suprarenalele se găsesc hiperplaziate, mai mari decît în boala Cushing obișnuită (în unele cazuri peste 100 g), cu hiperplazia zonei fasciculate și reticulate. În unele cazuri s-a observat infiltrația neoplazică a uneia sau a ambelor suprarenale. Hipofiza este de volum normal și conține celule hialinizate de tip Crook-Russell.

Diagnosticul diferențial cu celelalte forme de boală Cushing este dificil. Testele funcționale împreună cu valorile mari de hormoni suprarenali sugerează prezența unui cancer suprarenal. Studiul eliminărilor hormonale cu ajutorul cromatografiei arată însă unele deosebiri. Prezența de corticosteron în cantități mari sugerează diagnosticul de secreție ectopică de ACTH. În orice caz, investigația bronho-pulmonară este obligatorie la toți bolnavii de boală Cushing severă, rapid evolutivă.

Evoluția bolii este rapidă (7—18 luni). În ceea ce privește relația în timp cu tumoarea, uneori ambele se descoperă simultan sau descoperirea tumorii precede apariția hipercorticismului. În jumătate din cazuri însă, acesta din urmă atrage atenția și duce la descoperirea tumorii. Rareori tumoarea secretă mai mulți hormoni : ACTH și serotonină, ACTH și insulină, ACTH, MSH și gastrină etc. De remarcat că s-au semnalat cazuri de carcinom pulmonar în care tumoarea conținea o substanță capabilă de a menține greutatea suprarenalei la animalul hipofizectomizat, dar nu de a crește secreția suprarenalei. Se cunoaște, de altfel, hiperplazia suprarenală fără semne de hipercorticism, în cazuri de tumori pulmonare (360). Trebuie amintit de asemenea studiul lui Werk și colab. (583), care observă creșterea 17-CS în fazele terminale ale cancerului bronșic, fără sindrom Cushing. În formele de cancer cu celule mici, nedife-

renţiate, aceşti autori găsesc şi creşterea ACTH plasmatic şi a 17-OHCS, care nu răspundeau la ACTH exogen.

Tratamentul tumorii (chirurgie, iradiere) duce la remisiunea clinică a sindromului endocrin. În cazuri foarte severe s-a recurs la suprarenalectomie (care a permis cea mai lungă supravieţuire — 29 de luni) şi, recent, s-a încercat blocarea secreţiei suprarenale cu O, P'-DDD cu rezultate tranzitorii.

SINDROMUL DE HIPERCALCEMIE PRIN SECREŢIE ECTOPICĂ DE PARATHORMON

Sindromul de hipercalcemie poate apărea în două condiţii diferite în cursul evoluţiei cancerului. Prima, cunoscută de mult, este creşterea calcemiei prin liză osoasă, în caz de metastaze osoase, proces în care se sugerează participarea paratiroidelor (405). A doua condiţie, mai rară, şi mai recent demonstrată, este creşterea importantă a calcemiei, cu hipofosforemie şi hiperprolinurie, simulînd hiperparatiroidismul primar, fără metastaze osoase, cercetate atent radiologic şi necroptic (406).

Sindromul a fost descris în 1936 de Gutman şi colab., iar Allbright şi Reifenstein descriu un caz similar şi sugerează că tumoarea secretă o substanţă cu acţiune asemănătoare parathormonului (10). S-au descris pînă acum circa 40 de cazuri. Apare de obicei în deceniul al 5-lea, cu incidenţă egală la bărbaţi şi femei. Sindromul însoţeşte cel mai des cancerul renal (419), cancerul bronşic de tip scuamos, hepatoamele etc. Clinic, simptomele sînt cele comune hipercalcemiilor importante: anorexie, constipaţie, vărsături, astenie, hipotonie musculară, poliurie, polidipsie, depresiune, confuzie mintală şi comă în caz că hipercalcemia atinge valori foarte mari. Scheletul prezintă o decalcifiere difuză, de obicei uşoară, cu stimularea osteoclastelor. Se observă deseori tahicardie, cu intervalul *Q—T* scurtat pe electrocardiogramă. Hipercalcemia este mare, peste 14 mg în 68% din cazuri (numai în 12% din cazurile de hiperparatiroidism primar depăşeşte această cifră) şi se citează cazuri de calcemii de 22,5—23,5 mg%. Hipofosforemia este mai puţin constantă, dar majoritatea bolnavilor au concentraţia fosforului sanguin sub 3,0 mg%. Calciuria este crescută (peste 600 mg în 24 de ore), dar scade cînd se adaugă tulburarea renală consecutivă nefrocalcinozei, complicaţie a hipercalcemiei prelungite. Litiaza renală nu este frecventă, durata bolii fiind în general scurtă. Fosfaturia este mare, iar reabsorbţia tubulară a fosforului este scăzută (sub 85%). Se observă deseori şi hipokaliemie (pînă la 2,5 mEq/1),

care pune probleme de diagnostic cu aldosteronismul secundar observat în unele cancere, cu atît mai mult cu cît poate coexista cu o alcaloză metabolică (419). În caz că leziunile renale sînt severe și progresive, apare insuficiența renală. Uneori se asociază cu diabet zaharat.

În ceea ce privește patogenia, este foarte probabil vorba de o secreție ectopică de parathormon (PTH), care mobilizează calciul din oase, ducînd la hipercalcemie. Extractele de tumori au o activitate similară cu PTH. Cu tehnica anticorpilor fluorescenți s-a putut demonstra, în cîteva cazuri, fixarea anticorpilor antiparatiroidieni în țesutul tumoral, ceea ce întărește ideea de secreție tumorală a hormonului (540). Eliminările urinare de parathormon sînt crescute.

Diagnosticul diferențial, dificil, trebuie făcut în primul rînd cu hiperparatiroidismul primar — în care hipercalcemia atinge rareori valori atît de mari ca în sindromul descris mai sus, evoluția este mult mai lungă, interesarea scheletului este mai importantă, litiaza renală frecventă — și cu celelalte sindroame cu hipercalcemie.

Evoluția este, în general, rapidă. În cazurile în care tumoarea a putut fi extirpată, sindromul de hipercalcemie a dispărut și a reapărut totdeauna la apariția metastazelor, confirmînd originea tumorală a substanței hipercalcemiante.

Tratamentul urmărește un scop imediat : scăderea calcemiei și, bineînțeles, dacă este posibil, extirparea, terapia cu citostatice sau iradierea tumorii secretante. Pentru scăderea calcemiei, care este uneori o necesitate urgentă, s-au folosit corticosteroizii (scad absorbția intestinală și cresc eliminarea renală a calciului), cu rezultate favorabile. EDTA sodic, chelator al calciului, poate fi de asemenea încercat împreună cu un regim fără calciu și perfuzii de lichide izotonice intravenos, pentru a favoriza eliminarea calciului. Recent, s-a aplicat tirocalcitonina, hormon tiroidian hipocalcemiant recent descoperit, care scade calcemia intens și persistent în cazurile de neoplazii cu hipercalcemie (180).

TULBURĂRI ALE GLICOREGLĂRII

Hiperglicemia a fost semnalată în asociere cu neoplaziile. În diabetul zaharat, incidența cancerului pare a fi semnificativ mai mare decît la nediabetici. Nu există pînă acum o explicație a fenomenului.

Hipoglicemia. Primele descrieri de crize probabil hipoglicemice asociate cu fibrosarcoame datează încă din anul 1930 (Doege, citat de 89). Descrierea a fost reluată de Skillern și colab. (1954) (citați de 89), care au prezentat cazuri cu hipoglicemie simulînd adenomul insular în cursul evoluției cancerelor. S-au descris pînă acum peste 60 de cazuri, cele mai multe (peste 50%) însoțind neoplazii mezenchimale localizate intraabdominal, de obicei retroperitoneal sau endotoracic: fibroame, fibrosarcoame pleurale, mediastinale. Sindromul apare și în neoplasme hepatice (25%), suprarenale, cecale, bronșice, limfoame. Tumorile sînt de cele mai multe ori foarte voluminoase, peste 500 g pînă la cîteva kilograme, deoarece, neinteresînd organe vitale, evoluează timp îndelungat înainte de a fi descoperite. Ele sînt în general maligne. Din punct de vedere histologic sînt cel mai frecvent fibrosarcoame cu celule fuziforme, rareori cu celule mai diferențiate (leiomiosarcom sau rabdomiosarcom).

Clinic, boala nu se deosebește cu nimic de adenomul insular. Crizele hipoglicemice tipice, cu foame, paloare, hipersudorație, tulburări de comportament, urmate de pierderea cunoștinței, convulsii și comă apar mai ales pe nemîncate și răspund la administrarea de glucoză intravenos. În fazele terminale însă nici cantități mari de glucoză nu mai pot scoate bolnavul din comă. În criză, glicemia este foarte scăzută, deseori sub 30 mg%/ml, așa cum se întîmplă în hipoglicemiile organice. Unele teste funcționale sînt asemănătoare cu cele înregistrate în adenomul insular: proba de toleranță la glucoză arată o curbă plată, cu scădere rapidă sub nivelul normal (spre deosebire de hipoglicemia din bolile cronice hepatice, în care curba este de tip diabetic). La proba la glucagon, glicemia crește în caz de tumoare extrapancreatică, dar nu se modifică în caz de boală cronică hepatică, la care rezerva de glicogen este scăzută. Proba la Tolbutamină și la leucină dau o reacție insulinică mare, cu hipoglicemie severă, prelungită în adenomul insular, în timp ce în hipoglicemia cu tumori extrapancreatice, nu se observă reacție hipoglicemică la Tolbutamidă, iar rezultatul este variabil la leucină.

Patogenia sindromului este incomplet elucidată și a dat naștere la multe discuții și teorii. S-a presupus că hipoglicemia s-ar realiza printr-un consum excesiv de glucoză într-o tumoare de dimensiuni mari. În cancerul primitiv hepatic, cauza hipoglicemiei este probabil absența glucozo-6-fosfatazei. Alții au atribuit hipoglicemia unei secreții excesive de insulină, stimulată de presiunea exercitată de tumoare pe nervii splanhnici și ganglionul celiac sau pe vena pancreatico-duodenală. Alte teorii atribuie hipoglicemia unor metastaze atipice ale celulelor insulare, stocării de insulină circulantă

în tumoare, cu eliberarea intermitentă, sau unei activități secretorii a tumorii.

Prezența unei substanțe cu activitate insulinică în tumoare a fost raportată prima oară de August și Hiatt (citați de 406) și anume într-un fibrosarcom retroperitoneal care conținea 600 unități de activitate insulinică (de trei ori cantitatea conținută în pancreasul normal). Faptul a fost confirmat de mai mulți cercetători clinic (528, 549) și experimental (431, 502). Substanța izolată din diferitele tumori ar fi imunologic diferită de insulină (528).

Stimularea secreției de insulină endogenă a fost susținută de mai multe grupuri de cercetători (48, 474), care găsesc concentrații mari de insulină în sînge, cu metode biologice și imunologice. Alți cercetători nu au reușit să evidențieze activitatea insulinică cu nici una din metodele utilizate. Pentru secreția tumorală de insulină pledează observația lui Bower și Gordon (citați de 406), care au reușit să suprime activitatea insulinică dintr-o asemenea tumoare cu anticorpi antiinsulinici specifici. Recent, cercetările se îndreaptă pe o nouă cale. Se cunoaște efectul hipoglicemiant al anumitor aminoacizi, ca leucina, care declanșează eliberarea de insulină. Silverstein și colab. (503) raportează creșterea concentrației de triptofan și a unor metaboliți neproteici ai acestui aminoacid în sîngele și urina unor bolnavi cu hipoglicemie și tumori extrapancreatice. Experimental, injecția unor astfel de metaboliți ca acidul indol-3-propionic, –3 butiric și -3 acetic dă hipoglicemie severă la animalul normal sau cu diabet aloxanic. În concluzie, nu se poate preciza mecanismul hipoglicemiei în tumorile extrapancreatice. Eventual ar putea fi vorba de mecanisme diferite.

Evoluția este de asemenea rapidă. În seria comunicată de Myers și colab. (406), din 24 de bolnavi, 15 nu au supraviețuit mai mult de o săptămînă din momentul în care s-a pus diagnosticul, și numai 2 au trăit peste 6 luni. Tratamentul trebuie să urmărească, bineînțeles, extirparea tumorii, care, în cazurile în care a fost posibilă, a dus la dispariția crizelor de hipoglicemie. În cursul atacului de hipoglicemie, perfuzia de glucoză intravenos constituie tratamentul de urgență. S-au mai făcut încercări de scădere a secreției de insulină prin pancreatectomie sau tratament cu aloxan, dar rezultatele au fost mediocre, ca și în cazul aplicării de glicocorticoizi. Mai promițătoare sînt rezultatele obținute cu hormon somatotrop uman și cu benzotiadiazine, al căror efect hiperglicemiant este cunoscut.

Trebuie amintit că s-a găsit hiperplazia insulelor Langerhans la 50% dintr-o serie de neoplazii diferite, fără sindrom hipogli-

cemic, considerîndu-se această observație ca un rezultat al relațiilor dintre metabolismul hidrocarbonatelor și țesutul neoplazic. Necesitatea tisulară de glucoză ar duce la hiperplazia insulelor Langerhans.

ALTE SINDROAME ENDOCRINE PARANEOPLAZICE

Unele date pledează pentru secreția altor hormoni de tipul celor hipofizari în neoplazii diverse. Astfel, s-a descris un sindrom de pubertate precoce, cu excreție crescută de hormoni gonadotropi și androgeni, cu maturare testiculară în hepatoblastoame la copii (41, 237). Recent s-a descris un sindrom similar la adulți, cu carcinom bronșic și ginecomastie (194).

Un loc special îl ocupă hipertiroidia paraneoplazică, descrisă în special de autorii francezi. Într-un studiu recent, Bricaire și colab. (70) raportează 53 de observații proprii în cursul diverselor neoplazii. Spre deosebire de hipertiroidia obișnuită, care afectează mult mai des sexul feminin, în hipertiroidia paraneoplazică raportul între sexe este de 1/1. Vîrsta la care apare este de obicei peste 50 de ani.

Simptomatologia este atipică, cu slăbire mare, anorexie, miastenie, mai des decît în hipertiroidia comună. Celelalte semne clasice ale hipertiroidiei sînt discrete. Semnele oculare lipsesc de obicei, iar gușa este mică. Biologic, se comportă identic cu hipertiroidia.

Cronologic, rareori afecțiunea malignă este deja cunoscută la debutul hipertiroidiei. În majoritatea cazurilor, hipertiroidia este cea care atrage atenția, procesul tumoral manifestîndu-se uneori abia după tiroidectomia subtotală. Patogenia sindromului nu este clarificată. Ideea că hipertiroidia ar favoriza evoluția neoplaziilor este contrazisă de statistici mari, care ar pleda mai curînd pentru o coincidență a neoplasmelor cu insuficiența tiroidiană, deși lucrurile nu sînt bine demonstrate. Pare mai probabil ca hipertiroidia să fie secundară procesului neoplazic. În acest sens s-a sugerat un consum excesiv de iod în țesutul neoplazic, cu hipertiroidie reactivă, iar recent unele cercetări susțin o secreție tumorală similară hormonului tireotrop (TSH). Odell și colab. (418) au găsit hipersecreție de TSH în cazuri care prezentau asocierea între hipertiroidie și coriocarcinom, mola hidatiformă, carcinom embrionar testicular. În toate aceste cazuri, semnele clasice de hipertiroidie erau minime sau lipseau, dar funcția tiroidiană era crescută la examenele biologice. La 3 bolnave (418), activitatea

TSH dozat biologic era crescută în plasmă și în tumoare, dar substanța extrasă din tumoare nu este identificabilă radioimunologic cu TSH (418).

Ultimul sindrom endocrin paraneoplazic de care ne vom ocupa este sindromul de ginecomastie și osteopatie hipertrofiantă din cancerul pulmonar, care pare a fi asociat cu o hipersecreție de estrogeni.

Ginecomastia izolată, cu valori mari de estrogeni circulanți, a fost descrisă în cancerul bronșic și în hepatoame (236). Ginecomastia se poate asocia (în 10% din cazuri) cu osteopatia hipertrofică, manifestare extrapulmonară frecventă a carcinomului bronșic. Modificarea apare și în alte boli pulmonare și cardiace. Sindromul se ameliorează dacă se extirpă tumoarea sau după toracotomie, neurectomie hilară, vagotomie ipsilaterală sau secționarea nervilor intercostali. Ginecomastia, ca și creșterea excesivă a țesutului conjunctiv vascular și creșterea fluxului sanguin în extremități, la bolnavii cu osteoartropatie hipertrofică și carcinoame, a fost atribuită unei creșteri a secreției de estrogeni. Concentrațiile acestor hormoni sînt crescute în plasmă și urină și revin la normal după extirparea tumorilor. Ginsburg și Brown (211) găsesc estrogenii crescuți la 10 bolnavi cu carcinom bronșic, ginecomastie și osteoartropatie hipertrofică cu semne radiologice de periostită, în timp ce bolnavii fără periostită aveau niveluri normale de estrogeni. Relația între creșterea estrogenilor și dezvoltarea osteoartropatiei nu este elucidată și nici sursa estrogenilor nu este cunoscută. S-a sugerat că ar fi vorba de o secreție ectopică de estrogeni de către tumoare, dar nu este exclus ca sursa să fie suprarenala (316), frecvent stimulată în cancerul bronșic. În aceste cazuri, tumoarea ar secreta o substanță care ar stimula secreția suprarenală de estrogeni, substanță care este identificată de unii autori cu hormonii gonadotropi (194). Marmorston și colab. (361) au studiat relația dintre cancerul bronșic și eliminările hormonale de 17-CS, pregnandiol, estronă, estradiol și estriol, comparativ cu emfizemul pulmonar și un grup de martori, ajungînd la concluzia unui dezechilibru al secreției hormonale, probabil suprarenale, sub influența cancerului pulmonar sau a insuficienței respiratorii.

EFECTE ENDOCRINE IATROGENE

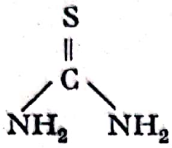
Numeroase medicamente utilizate curent în medicina internă se însoțesc de semne și simptome endocrine sau falsifică rezultatele dozărilor hormonale, interferînd cu unele reacții chimice utilizate

în aceste dozări. Activitatea glandelor endocrine poate fi influențată prin acțiunea sistemelor de control, medicamentul putînd provoca stimularea sau inhibiția funcțională. Se poate influența însăși sinteza hormonilor prin blocarea sistemelor enzimatice. Se mai poate interfera transportul hormonului în plasmă. Hormonii circulă în parte legați de proteine și deplasarea din legăturile proteice alterează echilibrul între fracția liberă și cea legată, ceea ce induce modificări adaptative în funcția glandei. Unele medicamente pot influența utilizarea periferică a hormonilor sau metabolizarea lor hepatică. În fine, altele, cu structură chimică asemănătoare, pot mima unele din efectele hormonilor sau pot inhiba în mod competitiv acțiunea asupra țesuturilor. Unele efecte sînt încă insuficient explicate, cum este efectul antidiuretic al diureticelor tiazidice în diabetul insipid.

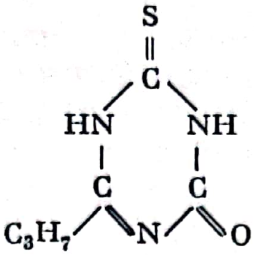
Funcția hipotalamo-hipofizară este modificată de numeroase medicamente. Acestea pot stimula secreția de ACTH și secundar secreția suprarenală (antibiotice, fenilbutazonă, salicilați). Difenilhidantoina inhibă secreția de ACTH și interferează cu secreția de gonadotropi. Secreția de gonadotropi este influențată și de clorpromazină, care, în doze mari, poate da amenoree. Reserpina inhibă secreția hipotalamică a factorului de inhibiție a prolactinei (PIF) și administrarea ei se poate însoți de galactoree. Este posibil și un efect inhibitor al reserpinei asupra TSH, dar la om nu a fost demonstrat. ACTH și corticosteroizii inhibă funcția tiroidei, probabil tot prin efect central.

Funcția tiroidei este modificată de numeroase medicamente, chiar înafara antitiroidienelor de sinteză (tiocarbamide) care blochează specific sistemele enzimatice implicate în sinteza hormonilor tiroidieni (periodazele iodice), a iodului și a unor anioni monovalenți, ca SCN^-, ClO_4^- sau NO_2^- care acționează competitiv cu iodul, scăzînd iodocaptarea tiroidiană. Tratamentele prelungite cu ioduri pot da mixedem reversibil. Dintre medicamentele utilizate mai des au importanță în special sulfamidele antidiabetice (272). Carbutamida, Tolbutamida, metahexamida și clorpropamida (dar nu feniletildiguanida) la doze mari inhibă formarea hormonilor tiroidieni și captarea tiroidiană a radioiodului. Iodul proteic plasmatic și metabolismul bazal scad la valori de hipotiroidie. Circa 15% din bolnavii tratați cu aceste medicamente au hipotiroidie (527). Un efect similar are acidul paraaminosalicilic (PAS), care este gușogen, inhibînd sinteza hormonilor tiroidieni, ceea ce duce la stimularea TSH și hiperplazia glandei (195). Izoniazida și streptomicina au efecte antitiroidiene slabe. Fenilbutazona deprimă acut captarea tiroidiană a iodului, dar efectul este reversibil încă în

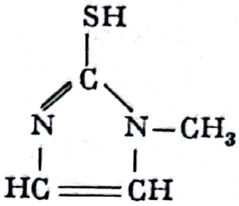
timpul tratamentului (372). Acetazolamida (cu structură chimică similară tiocarbamidelor), rezorcinolul (chiar în aplicare cuta-



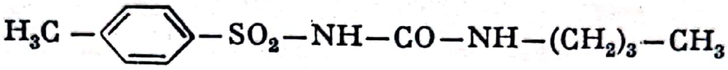
Tioureea



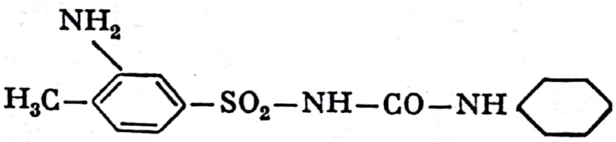
Propiltiouracilul



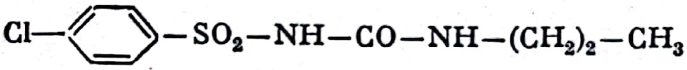
Metilmercaptoimidazolul



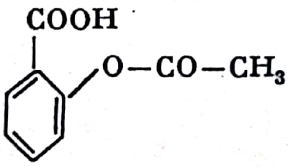
Tolbutamida



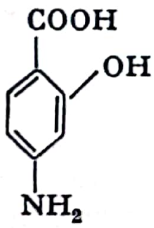
Metahexanamida



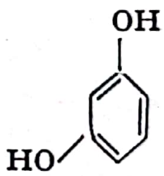
Clorpropamida



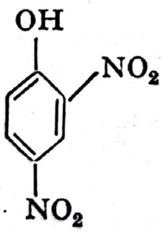
Acidul acetilosalicilic



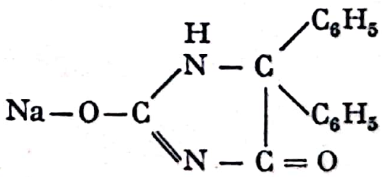
Acidul paraaminosalicilic



Rezorcinolul



2-4, Dinitrofenolul



Difenilhidantoina sodică

Fig. 6. Medicamente care afectează funcția tiroidiană.

nată), sărurile de cobalt și alte substanțe minerale (excesul de calciu, fluorul, rubidiul) sînt antitiroidiene, inhibînd captarea tiroidiană a iodului. Bromul este slab concentrat în tiroidă, inhibînd competitiv fixarea iodului. (Fig. 6.)

Nitrofenolii şi salicilaţii au efecte complexe: accelerează metabolismul periferic al tiroxinei, deprimă captarea de I^{131} şi secreţia tiroidiană (probabil mimînd acţiunea periferică a hormonilor tiroidieni, inhibă acţiunea TSH). Nitrofenolii, salicilatul, aspirina, deplasează hormonii tiroidieni din locurile de legare pe prealbumine (TBPA). Tiroxina eliberată inhibă hipotalamusul, ceea ce are ca efect scăderea funcţiei tiroidiene. Deplasarea hormonilor tiroidieni din legăturile proteice este şi explicaţia scăderii iodemiei în timpul tratamentului cu difenilhidantoină şi cu novobiocină (care se leagă strîns de proteine, deplasînd tiroxina legată de albumine). Deplasarea de pe proteinele transportoare nu modifică, în ultimă instanţă, funcţia tiroidiană, datorită adaptării sistemului. Acelaşi lucru se întîmplă în cazul tratamentelor cu hormoni androgeni sau estrogeni, care modifică legarea hormonilor tiroidieni şi deci iodemia. În aceste situaţii nu apar semne de hipo- sau hipertiroidie, fracţia liberă, activă, rămînînd proporţional normală (134). Cu excepţia acetazolamidei, funcţia tiroidiană nu este influenţată de diuretice (cele mercuriale pot interfera cu unele tehnici de dozare a iodului proteic), nici de antihistaminice (cu excepţia parabromdilaminei), nici de tranchilizante şi hipnotice şi nici de medicaţia hipotensoare obişnuită.

Numeroase medicamente stimulează funcţia suprarenalei, în general prin intermediul ACTH. Experimental, reserpina produce hipertrofia şi hiperfuncţia suprarenalei la şobolan. Unele antibiotice (penicilina, polimixina, tetraciclina, streptomicina) cresc 17-OHCS plasmatici la animal. De asemenea, unele medicamente cu acţiune antiinflamatoare stimulează funcţia suprarenală. În clinică, cel mai evident efect de stimulare suprarenală îl are izoniazida (mai puţin PAS), care induce adevărate hipercorticisme, cu aspect cushingoid al bolnavului. Heparina modifică funcţia suprarenală prin două mecanisme : împiedică reducerea hepatică a inelului A din nucleul steroizilor, ceea ce duce în ultimă instanţă la punerea în repaus a suprarenalei, manifestată prin scăderea excreţiei de 17-CS şi micşorarea răspunsului la ACTH (561). Pe de altă parte, inhibă selectiv sinteza aldosteronului (prin inhibiţia 18-hidroxilării), ceea ce poate duce la accidente grave şi explică probabil, în parte, efectul natriuretic al medicamentului. Accidentele prin hipoaldosteronism trebuie cunoscute, cu atît mai mult cu cît în cursul tratamentelor anticoagulante (cu heparină sau cu dicumarol) pot apărea insuficienţe suprarenale acute şi prin hemoragie suprarenală. Simptomatologia clinică în aceste cazuri este diferită de sindromul Waterhouse-Friedrichsen, în care fenomenele infecţioase sînt pe primul plan.

Problema diagnosticului diferențial cu insuficiența suprarenală se pune și în cazul unor pigmentații apărute în cursul tratamentelor medicale. S-a semnalat astfel pigmentația în cursul tratamentelor cu fenotiazine (în special clorpromazina) în dozele mari folosite în psihiatrie. Pigmentația apare pe părțile expuse la soare, are o culoare brună cu reflexe purpurii și se datorează unei acumulări de melanină și de metaboliți ai clorpromazinei formați sub influența luminii. Stimularea sintezei de melanină ar fi efectul eliberării de hormon melantrop sau, poate, a inhibiției melatoninei, hormon epifizar cu acțiune antimelanotropă. O pigmentație tipic addisoniană apare în cursul tratamentelor cu busulfan (Myleran), întrebuințat mult în tratamentul leucemiei granulocitare (326). Trebuie distins între boala Addison adevărată, care poate apărea prin infiltrație leucemică și necroză focală suprarenală și pseudosindromul addisonian, caracterizat prin pigmentație generalizată, mai intensă la nivelul interliniilor articulare, slăbire, astenie mare, greață și vărsături. Tensiunea arterială este însă normală, ca și valorile electroliților în sînge și urină. Probele de funcție suprarenală sînt de asemenea normale. Sindromul ar fi realizat prin alkilarea grupurilor sulfhidril, care sînt inhibitori fiziologici ai tirozinazei. Detiolarea cutanată ar explica creșterea melanogenezei prin dezinhibiția tirozinazei (326).

Administrarea aceluiași medicament sau a altor citostatice la femeile tinere se însoțește frecvent de amenoree hipohormonală, cu atrofia tractului genital și fenomene de menopauză (valuri de căldură, excreție de estrogeni scăzută, gonadotropi crescuți) (410). La bărbați poate apărea inhibiția spermatogenezei. La necropsia unor astfel de cazuri s-a găsit atrofia ovarului și endometrului. Citostaticele produc alterări grosolane cromozomiale, suprimarea mitozelor, aspecte de displazie citologică în numeroase organe, efecte la care sînt mai sensibile celulele cu activitate intensă, cum sînt cele germinale. Amenoreea prin tulburări funcționale se poate observa în numeroase boli cronice și în timpul administrării de diferite medicamente, începînd cu corticoterapia și sfîrșind cu tranchilizantele și neuroplegicele. Acestea din urmă și în special ganglioplegicele dau tulburări sexuale funcționale importante la bărbat.

Digitala interferează cu funcțiile endocrine, datorită asemănării de structură chimică. Glicozizii digitalici pot mima efectele hormonilor suprarenali (alterări electrolitice și ale metabolismului glucidic) pînă la inhibiția suprarenalei (568). Ei au de asemenea

activitate estrogenă, verificată atît experimental, cît și în clinică la femeile după menopauză (408). Tratamentul prelungit cu digitală scade gonadotropii și stimulează maturarea epiteliului vaginal la femeile în postclimacteriu. Nu se poate spune dacă efectul este direct, prin transformarea în ovar sau suprarenală, prin deplasarea estrogenilor legați cu proteinele plasmatice sau prin intermediul vreunui metabolit hepatic (format de ficatul lezat al cardiacilor). Digitala este și cea mai frecventă cauză de ginecomastie, dintre ginecomastiile medicamentoase. Acestea apar într-un mare număr de situații, înafara tratamentelor cu estrogeni sau a sindroamelor endocrine feminizante. Astfel, se observă în perioada de realimentare după denutriție severă, rareori la andropauză, în ciroză, carcinom bronhogen, prostatic, boli ale sistemului nervos central, diabet zaharat, tireotoxicoză, tuberculoză pulmonară etc. Există o formă familială cu sau fără hipogonadism. O serie de medicamente, dintre care unele cu punct de acțiune asupra sistemului nervos, ca amfetamina, clorpromazina, reserpina, inhibitorii monoaminooxidazei, altele cu efecte cunoscute asupra altor glande endocrine, ca izoniazida, pot da ginecomastie (28, 314); efectul este realizat probabil prin intermediul hipotalamusului și al hipofizei. În cazul altor medicamente, înrudirea chimică sugerează o metabolizare particulară a medicamentului în organism. Se citează cazuri de ginecomastie după testosteron (care se poate transforma în estrogeni), aproape toate anabolizantele de sinteză, spironolactonele, vitamina D. La femeie, și în mod cu totul excepțional la bărbat, galactoreea poate apărea în multe stări în care se produce deconectarea hipotalamusului de hipofiză sau dezinhibiția funcțională a secreției de prolactină, în insuficiențele glandulare periferice cu dezinhibiție hipofizară, în afecțiuni ale peretelui toracic sau intervenții chirurgicale pe torace, prin reflexe nervoase care pot stimula secreția lactată. Galactoreea poate apărea de asemenea la tratamente cu reserpină, clorpromazină, alfametildopa, Meprobamat, tioridazin (Meleril), imipramină (Antideprin), desigur prin mecanism central.

Un ultim efect iatrogen de care vom aminti (fără a epuiza acest subiect) este diabetul tiazidic. A fost observat în cursul tratamentelor cu clorotiazidă, hidroclorotiazidă și diazoxid, în care poate apărea o scădere a toleranței la glucoză, se poate evidenția un diabet latent sau agrava un diabet preexistent. Tulburarea este ușoară și reversibilă în toate cazurile cunoscute. Observațiile inițiale, care sugerau o pancreatită, nu au fost confirmate, deși amilaza serică

este crescută la o parte din bolnavi (Jones, citat de 357). S-a sugerat un efect indirect prin intermediul suprarenalei (534). Alții susțin un efect periferic, prin inhibiția utilizării glucozei (29). S-a demonstrat însă că diureticele tiazidice scad eliberarea de insulină (473), probabil direct, deoarece efectul apare și asupra pancreasului *in vitro*. Alți autori sugerează un mecanism adrenergic, eventual chiar prin intermediul catecolaminelor, ca reacție la efectul hipotensor (519). Acest mecanism ar explica glicogenoliza crescută și creșterea AGL, care, inhibînd utilizarea glucozei, ar contribui la tulburarea metabolismului glucidic (392). După Senft (489), efectul adrenergic s-ar explica prin inhibiția specifică a 3′, 5′-AMP-fosfodiesterazei, enzimă care inactivează AMP-ciclic. Persistența acestuia ar activa enzimele dependente de el — glicerofosforilaza și lipaza — și ar inactiva glicogensintetaza. La diabetul tiazidic contribuie probabil și depleția de potasiu, care inhibă de asemenea eliberarea de insulină.

BIBLIOGRAFIE

1. Abe T., Tsutsumi S., Satoyoshi E. — *Jap. Heart J.*, 1965, vol. 6, p. 521.
2. Aber C.P., Thompson G.S. — *Brit. Heart J.*, 1963, vol. 25, p. 421.
3. Adams P.H., Jowsey J. — *Ann. Int. Med.*, 1965, vol. 63, p. 1 151.
4. Adlesberg D. — in "Hormones and Atherosclerosis" N.Y. Acad. Press, 1959, p. 301.
5. Agarvaal K.N. — *Acta Soc. Med. Upsal.*, 1963, vol. 68, p. 33.
6. Aitken R.E., Kerr J.L., Lloyd H.M. — *Amer. J. Med.*, 1964, vol. 37, p. 813.
7. Alaupovic P., Howard R.P., Furman R.H. — *Circulation*, 1963, vol. 28, p. 647.
8. Albeaux-Fernet M., Romani J.D. — *"Les Oedèmes"*, Ed. Masson, Paris, 1962.
9. Albot G., Bonnet J.F. — *Rev. Intern. Hépatol.*, 1959, vol. 9, p. 381.
10. Albright F., Reifenstein E.C.G. — "The Parathyroid Gland and Metabolic Bone Diseases", Williams and Wilkins, Baltimore, 1948, p. 82.
11. Amatruda T.T., Mulrow P.J., Gallagher J.C., Sawyer W.H. — *N. Engl. J. Med.*, 1963, vol. 268, p. 44.
12. Ames R.P., Borkowski A.J., Sicinski A.M., Laragh J.H. — *J. Clin. Invest.*, 1965, vol. 44, p. 1 171.
13. Andersson E., — *Acta Allergol.*, 1964, vol. 19, p. 311.
14. Arnold A, şi colab. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1966, vol 121, p. 122.
15. Arnoldsson H., Helander E. — *Acta Med. Scand.*, 1963, vol. 173, p. 769.
16. Asboe-Hansen J. — *Fed. Proc.*, 1966, vol. 25, p. 1 136.
17. Ashton W.L. — *Lancet*, 1965, vol 2, p. 347.
18. Astapenko M.G., Enikceva N.B. — *Terap. Arh*, 1962, vol. 39, nr. 6, p. 60.
19. Attarian E. — *N.Y. State J. Med.*, 1963, vol. 63, p. 2 801.
20. Avioli L.V., Mc Donald J.E., Wonlee S. — *J. Clin. Invest.*, 1965, vol. 44, p. 1 960.
21. Bacon P.A., Myles A.B., Beardwell C.G., Daly J.R., Savage O. — *Lancet*, 1966, vol. 2, p. 935.
22. Balabanski L. — *Rev. Intern. Hépatol.*, 1964, vol. 14, p. 351.
23. Bălăceanu M., Stan M., Petrescu S. — *Stud. Cercet. Endocr.*, 1961, vol. 12, p. 353.
24. Bălăceanu M., Chivu V., Ciobanu V. — *Stud. Cercet. Med. Int.*, 1962, vol.3, p. 607.
25. Baldus W.P., Summerskill W.H.J., Hunt J.C., Maher F.T. — *J. Clin. Invest.*, 1964, vol. 43, p. 1 090.

26. BAND C.H., DUPONT D.H. — *Méd. Hyg.*, 1965, vol. 23, p. 73.
27. BARANOV V.G. şi colab. — *Terap. Arh.*, 1964, vol. 36, nr. 3, p. 3.
28. BARIÉTY M., COURY C., STORA C. — *Arch. Tisiol.*, 1965, vol. 20, p. 271.
29. BARNETT C.A., WHITNEY J.E. — *Metabolism*, 1966, vol. 15, p. 88.
30. BARRACLOUGH M.A. şi colab. — *Lancet*, 1965, vol. 2, p. 1 310.
31. BARRACLOUGH M.A. — *Amer. J. Med.*, 1966, vol. 40, p. 265.
32. BARRERA R.F., DONALDSON R.M. — *Gastroenterology*, 1966, vol. 50, p. 881.
33. BARTTER F.C., MILLS I.H., GANN D.S. — *J. Clin. Invest.*, 1960, vol. 39, p. 1 330.
34. BARTTER F.C., CASPER A.G.T., DELEA C.S., SLATER J.D. — *Metabolism*, 1961, vol. 10, p. 1 006.
35. BATZENSCHLAGER A., REVILLE P., WEILL-BOUSSON M., PHILIPPE E. — *Sem. Hôp. Paris*, 1962, vol. 38, p. 3 835.
36. BASSE H., AARSKY D., THORSEN T., STØA K.F. — *Acta Med. Scand.*, 1965, vol. 177, p. 701.
37. BAUMAN J.W. JR., CHANG B.S., HALL F.R. — *Acta Endocr. (KBH)*, 1966, vol. 52, p. 404.
38. BAXTER J.D., BONDY P.K. — *Ann. Int. Med.*, 1966, vol. 65, p. 429.
39. BECKER K.L., FERGUSON R.H., MC CONAHEY W.M. — *N. Engl. J. Med.*, 1963, vol. 268, p. 272.
40. BEHER W.T., BEHER M.E., SEMENUK G. — *Metabolism*, 1966, vol. 15, p. 181.
41. BEHRLE C.F. şi colab. — *Pediatrics*, 1963, vol. 32, p. 265.
42. BELL N.H., SCHEDL N.P., BARTTER F.C. — *Amer. J. Med.*, 1964, vol. 36, p. 351.
43. BELL B.H. şi colab. — *J. Clin. Endocr.* and *Metab.*, 1966, vol. 26, p. 677.
44. BELLER F.K. — in "Klinik und Therapie der Nebenwirkungen", G. Thieme, Stuttgart, 1960, p. 510 şi 527.
45. BENFATTO G., MAROTTA N. — *Gazz. Sanit.*, 1965, vol. 36, p. 44.
46. BERKARDA B., AKOKAN G., DERMAN U. — *J. Atheroscl. Res.*, 1965, vol. 5, p. 595.
47. BERSON S.A. şi colab. — *J. Clin. Invest.*, 1956, vol. 35, p. 170.
48. BERSON S.A., YALOW R.S. — *Amer. J. Med.*, 1961, vol. 31, p. 874.
49. BIGLIERI E.G. — *J. Clin. Endocr.* and *Metab.*, 1965, vol. 25, p. 884.
50. BINOU M. şi colab. — *Sem. Hôp. Paris*, 1965, vol. 41, p. 475.
51. BIRNIE J. — Ciba Found. Coll. Endocr., 1952, vol. 4, p. 542.
52. BIRON P., KOIW E., NOWACZINSKI W., BROUILLET J., GENEST J. — *J. Clin. Invest.* 1961, vol. 40, p. 338.
53. BLAIS J.A., DEMER S.R. — *Arthr. Rheum.*, 1962, vol. 5, p. 284.
54. BLEDSOE T., ISLAND D.P., RIONDEL A.M., LIDDLE G.W. — *J. Clin. Endocr.*, 1964, vol. 24, p. 740.
55. BLEDSOE T. şi colab. — *J. Clin. Invest.*, 1966, vol. 45, p. 264.
56. BLIZZARD R.M., TOMASI T.B., CHRISTY N.P. — *J. Clin. Endocr.* and *Metab.*, 1963, vol. 23, p. 1 179.
57. BLUMENTHAL M.H., MC LEAN J.A., MATHEWS K.P., SHELDON J.M. — *Arch. Int. Med.*, 1966, vol. 117, p. 34.
58. BLUMGART H.L., FREEDBERG A.S., KURLAND G.S. — J. *Clin. Dis.*, 1956, vol. 4, p. 381.
59. BOGDONOFF M.D., WOODS A.H., WHITE J.E., ENGEL F.L. — *Amer. J. Med.*, 1956, vol. 21, p. 583.
60. BONDY P.K., COHN G.L., GREGORY P.B. — *Medicine*, 1965, vol. 44, p. 249.
61. BONNET G.F. — *Sem. Hôp. Paris*, 1965, vol. 41, p. 1 357.
62. BONFILS S., BADER J.P., DUBRASQUET M., LAMBLING A. — *Arch. Mal. App. Dig.*, 1965, vol. 54, p. 109.
63. BOONSTRA C.E., JACKSON C.E. — *Ann. Int. Med.*, 1965, vol. 63, p. 468.
64. BOSSINI C.E. şi colab. — *Acta Physiol. Latino-Amer.*, 1964, vol. 14, p. 12.
65. BOWER B.F., MASON D.M., FORSHAM P.H. — *N. Engl. J. Med.*, 1964, vol. 271, p. 934.

66. Boyd G.S. — in "Hormones and Atherosclerosis", N.Y. Acad. Press, 1959, vol. 49, p. 403.
67. Boyd G.S. — *J. Atheroscl. Res.*, 1961, vol. 1, p. 26.
68. Bransteiner H., Braitenber H.B. — *Acta Hematol.*, 1963, vol. 30, p. 271.
69. Bricaire H., Jolly J. — *Presse. méd.*, 1965, vol. 73, p. 557.
70. Bricaire H., Le Prat J., Jolly J. — *La Clinique*, 1966, vol. 60, p. 33.
71. Brodsky I. și colab. — *J.A.M.A.*, 1965, vol. 193, p. 874.
72. Brod J. — "Die Nieren", VEB Verlag Volk und Gesundheit, 1964.
73. Brown J.J., Davies D.L., Lever A.F., Robertson J.I.S. — *Canad. Med. Ass. J.*, 1964, vol. 90, p. 201.
74. Brun J., Perrin-Fayolle M., Revol A. — *J. Méd. Lyon*, 1965, vol. 46, p. 763.
75. Brunjes S. — *N. Engl. J. Med.*, 1964, vol. 271, p. 120.
76. Brunjes S., Arterberry J.D., Shankel S., Johns V.J. — *Arthr. Rheum.*, 1964, vol. 7, p. 138.
77. Brunjes S., Johns J.J., Crane M.G. — *N. Engl. J. Med.*, 1960, vol. 262, p. 393.
78. Buchanan W.W. și colab. — *Lancet*, 1961, vol. 1, p. 245.
79. Bulatov P.K., Zubtovvskaia H.N. — *Klin. Med.*, 1966, vol. 44, nr. 5, p. 33.
80. Bull M.B., Hillman R.S., Cannon P.J., Laragh J.H. — *J. Clin. Invest.*, 1966, vol. 45, p. 992 (abstr.).
81. Buso R., Olavarrietta S.F., Suarez R.M. — *J. Clin. Endocr.* and *Metab.*, 1958, vol. 18, p. 501.
82. Bușilă V.T. și colab. — *Med. Int.*, 1963, vol. 15, p. 173.
83. Bywaters E.G.L., Dixon J., Scott J.T. — *Ann. Rheum. Dis.*, 1963, vol. 22, p. 171.
84. Cameron C.B., în Rouiller C. — "The Liber" Acad. Press. N.Y., London, 1964, vol. 2, p. 91.
85. Canary J.J., Scharp M., Duffey B.J., Kyle L.H. — *N. Engl. J. Med.*, 1957, vol. 257, p. 435.
86. Caniggia A., Gennari C., Bianchi V., Guideri R. — *Acta Med. Scand.*, 1963, vol. 173, p. 613.
87. Caniggia A., Gennari C., Guideri R., Cesari L. — *J. Clin. Endocr.* and *Metab.*, 1966, vol. 26, p. 867.
88. Cannon P.J., Ames R.P., Laragh J.H. — *J. Clin. Invest.*, 1966, vol. 45, p. 865.
89. Caquet R. — *Sem. Hôp. Paris*, 1965, vol. 41, p. 2 249.
90. Carlston J.A. — *Ann. Allergy*, 1965, vol. 23, p. 331.
91. Carone F.A., Liebow A.A. — *N. Engl. J. Med.*, 1957, vol. 257, p. 690.
92. Carryer H.M., Miller A.W. — *J. Allergy*, 1958, vol. 29, p, 485.
93. Carryer H.M., Sherrick D.W., Gastineau C.F. — *J.A.M.A.*, 1960, vol. 172, p. 1 356.
94. Carter W.A. — *N. Engl. J. Med.*, 1965, vol. 272, p. 87.
95. Cass R.M. și colab. — *Arch. Int. Med.*, 1966, vol. 118, p. 111.
96. Castor R.W., Dorstewitz E.L. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1966, vol. 68, p. 300.
97. Charms B.L., Levine B. — *J. Labor. Clin. Med.*, 1962, vol. 60, p. 866.
98. Charpin J. și colab. — *Presse méd.*, 1964, vol. 72, p. 3 025.
99. Charvát J., Petrásek J., Dubrovska J. — în "Omagiu lui N. Gh. Lupu", Ed. Acad. R.P.R., București, 1965, p. 73.
100. Chidsay C.A., Harrison D.C., Braunwald E. — *Amer. J. Med.*, 1965, vol. 39, p. 442.
101. Clark C.G., Crooks J., Dawson A.A., Mitchell P.E.G. — *Lancet*, 1964, vol. 1, p. 734.
102. Clarkson B., Thompson D., Horwith M., Luckey E.H. — *Amer. J. Med.* 1960, vol. 29, p. 183.
103. Clementson C.A.B., Blair L., Brown A.B. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1962, vol. 93, p. 277.
104. Cohen A., Shafrir E. — *Diabetes*, 1962, vol. 14, p. 84.

105. Cohen E.L., Rovner D.R., Conn J. W. — *J.A.M.A.*, 1966, vol. 197, p. 973.
106. Cohen J., Ardesty J.M., Rosenfeld M.G., Moss A.J. — *Fed. Proc.*, 1965, vol. 24, p. 127.
107. Cohen P., Gardner F.H. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1965, vol. 65, p. 88.
108. Cohn G.L., Bondy P.K., Castiglione C. — *J. Clin. Invest.*, 1961, vol. 40, p. 400.
109. Cohn J.N. — *N. Engl. J. Med.*, 1966, vol. 275, p. 643.
110. Collesson L., Grilliat J.P., Mathieu J., Laurent J. — *Presse méd.*, 1965, vol. 73, p. 2 571.
111. Collins E.J., Garrett E.R., Johnston R.L. — *Metabolism*, 1962, vol. 11, p. 716.
112. Conn J.W. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1955, vol. 45, p. 3.
113. Conn J.W. — *N. Engl. J. Med.*, 1965, vol. 273, p. 1 135.
114. Conn J.W., Cohen E.L., Rovner D.R., Nesbit R.N. — *J.A.M.A.*, 1966, vol. 195, p. 20.
115. Conn J.W., Conn E.S. — *Rec. Progr. Horm. Res.*, 1961, vol. 17, p. 389.
116. Conn J.W., Rovner D.R., Cohen E.L., Anderson J.E. jr. — *J. Clin. Endocr.* and *Metab.*, 1966, vol. 26, p. 527.
117. Contreras R., Cardénas M.A., de Tejada A., Serrano Maasi P.A. — *Arch. Inst. Cardiol. Mexico*, 1965, vol. 35, p. 681.
118. Cooper D.Y., Touchstone J.C., Roberts J.M., Blakemore W.S., Rosenthal O. — *J. Clin. Invest.*, 1958, vol. 37, p. 1 524.
119. Cope C.L. — "Adrenal Steroids and Disease", Pitman, London, 1964, p. 487.
120. Cope O., Raker J.W. — *N. Engl. J. Med.*, 1955, vol. 253, p. 119.
121. Copeman V.S.C., Savage O. — *Méd. Hyg.*, 1964, vol. 22, p. 355.
122. Coppage W.S., Island B.P., Coover A.E., Liddle G.W. — *J. Clin. Invest.*, 1962, vol. 41, p. 1 692.
123. Coward R.F., Smith P. — *Clin. Chim. Acta*, 1966, vol. 13, p. 538.
124. Crabbé J. — *Acta Gastroenterol. Belg.*, 1966, vol. 29, p. 495.
125. Creutzfeld W. — *Dtsch. Med. Wsch.*, 1963, vol. 88, p. 1 565.
126. Crout J.R., Sjoerdsma A. — *J. Clin. Invest.*, 1964, vol. 43, p. 94.
127. Cucuianu M. — *Stud. Cercet. Endocr.*, 1966, vol. 17, p. 239.
128. Dahl L.K., Smiley M.G., Silver L., Spraagen R.L. — *Nature*, 1961, vol. 192, p. 267.
129. Daughaday W.H., Moriz I.K. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1962, vol. 59, p. 741.
130. Davidson E.A. — *Excerpta Med.*, Intern. Congr. Series, 1965, vol. 83, p. 398.
131. Davis J.O. — in "Hormones and The Kidney", Acad. Press. N.Y., London, 1963, p. 325.
132. Davis M.E., Strandjord N.M., Lanzl L.H. — *J.A.M.A.*, 1966, vol. 196, p. 219.
133. Davis O., Sloan M., Beck C., Bergel M. — *Méd. Hyg.*, 1961, vol. 19, p. 455.
134. Davis P.J. — *Amer. J. Med.*, 1966, vol. 40, p. 918.
135. Davis W.W., Burwell L.R., Kelley G., Casper A.G.T. — Biochem. Biophys. Res. Comm., 1966, vol. 22, p. 218.
136. Deane H.W., Masson J.M.C. — *J. Clin. Endocr.* and *Metab.*, 1951, vol. 11, p. 193.
137. Decourt J., Louchart J. — *Sem. Hôp.* Paris, 1964, vol. 40, p. 1 565.
138. De Gennes L. şi colab. — *Presse méd.*, 1964, vol. 72, p. 1 413.
139. De Gennes L., Bricaire H., Le Prat J. — *Presse méd.*, 1962, vol. 70, p. 2 035.
140. De Gennes L., Mathieu de Fossez B. — *Rev. Intern. Hépatol.*, 1959, vol. 9, p. 311.
141. De Groot W. J., Leonard J. J., Hyman W. P., Johnson J. E., Warren J. — *J. Clin. Invest.*, 1961, vol. 40, p. 1 033.
142. De Grossi O.J., Capalbo E., Varela J. — *Rev. Clin. Esp.*, 1966, vol. 101, p. 40.
143. Deller D. J., Begley M. D., Edwards E.G., Addison M. — *Gut*, 1964, vol. 5, p. 218.

144. DE LORIMIER A.A., GORDAN G.S., LOWE R.C., CARBONNE J.V. — *Arch. Int. Med.*, 1965, vol. 116, p. 289.
145. DENT C.E., FRIEDMAN M. — *Quart J. Med.*, 1965, vol. 34, p. 137.
146. DÉROT M., GUEDON J. — *Gaz. Méd. Fr.*, 1966, vol. 73, supp. 9, p. 52.
147. DIAZ-RUBIA M., MARTINEZ A., GONZALEZ-RODRIGUEZ M. — *Rev. Clin. Esp.*, 1966, vol. 161, p. 179.
148. DIMITRIU C.C., BERONIADE V., PANAITESCU G., SAFIRESCU G. — Edemele, Ed. Medicală, Bucureşti, 1964.
149. DOBREANU-ENESCU V. şi colab. — *Stud. Cercet. Med. Int.*, 1960, vol. 1, p. 315 şi 587.
150. DOHERTY J.E., PERKINS W.H. — *Ann. Int. Med.*, 1966, vol. 64, p. 489.
151. DONATI R.M., WARNECKE M.A., GALLAGHER N.I. — *Ann. Int. Med.*, 1965, vol. 63, p. 94.
152. DOUGHERTY T.F., BERLINER D.C., BERLINER M.L. — *Métabolism*, 1961 vol. 10, p. 9.
153. DOUGHERTY T.F., BERLINER M.L., SCHNEEBELI G.L., BERLINER D.L. — *Ann.N.Y. Acad. Sci.*, 1964, vol. 113, p. 825.
154. DRUCKER W.D., HENDRICKX O., LARAGH J.H., CHRISTY N.P., VAN DE WIELE E. — *J. Clin. Endocr.*, 1963, vol. 23, p. 1 247.
155. DUFAULT C., TREMBLAY G., NOWACZINSKI W., GENEST J. — *Méd. Hyg.*, 1962, vol. 20, p. 307.
156. DYMLING J.F. — *Acta Med. Scand.*, 1964, supp. 408.
157. EGEBERGRO — *J. Clin. Lab. Invest.*, 1963, vol. 15, p. 1.
158. EGEBERGRO, OWEN P.A. — *Brit. Med. J.*, 1963, vol. 1, p. 220.
159. EHRLICH E.N. — *Med. Clin. North. Amer.*, 1963, vol. 47, p. 41.
160. EINHORN J., WICKLAND H. — *J. Clin. Endocr.*, 1966, vol. 26, p. 33.
161. EISENBERG E.J. ibid., 1966, vol. 26, p. 566.
162. EISENSTADT H.B. — *Texas Med.*, 1966, vol. 62, p. 60.
163. ELIAS H., KRISHNAMURTY A.S., ELIAS P.M. — *Acta Endocr.*, 1966, vol. 51, p. 99.
164. ELLISON E.H., WILSON S.D. — *Ann. Surg.*, 1964, vol. 160, p. 512.
165. ELLISON L.T., ELLISON R.G. — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1961, vol. 84, p. 179.
166. ENGELMAN K., MUELLER P.S., SJOERDSMA A. — *N. Engl. J. Med.*, 1964, vol. 270, p. 865.
167. ENGELMAN K., SJOERDSMA A. — *J.A.M.A.*, 1964, vol. 181, p. 81.
168. ENGELMAN K., SJOERDSMA A. — *Ann. Int. Med.*, 1964, vol. 61, p. 229.
169. FASCIOLO J.C., DE VITO E., ROMERO J.C., CUCCHI J.N. — *Canad. Med. Ass. J.*, 1964, vol. 90, p. 206.
170. FAVOUR C.B. — in "Inflammation and Diseases of Connective Tissue", W.B. Saunders, Philadelphia-London, 1961, p. 486.
171. FEARNLEY G.R., CHAKRABARTI R. — *Lancet*, 1962, vol. 2, p. 128.
172. FEARNLEY G.R., CHAKRABARTI R., EVANS J.F. — *Lancet*, 1966, vol. 2, p. 757.
173. FEDOSEEV A.A. — *Terap. Arh.*, 1965, vol. 37, nr. 7, p. 23.
174. FELDMAN E.B., CARTER A.C. — *Metabolism*, 1963, vol. 12, p. 1 132.
175. FELDMAN E.B., WANG C., ADLERSBERG D. — *Circulation*, 1959, vol. 20, p. 234.
176. FISCHEL E.E. — in "Inflammation and Diseases of Connective Tissue", W.B. Saunders, Philadelphia-London, 1961, p. 470, 478.
177. FISHER E.R. — *Lab. Invest.*, 1961, vol. 10, p. 707.
178. FLANAGAN B., NICHOLS J. — *Endocrinology*, 1964, vol. 74, p. 180.
179. FODOR O. — *Med. Int.*, 1964, vol. 16, p. 769.
180. FOSTER G.V. şi colab. — *Lancet*, 1966, vol. 1, p. 107.
181. FOURMAN P. — in "Hormones and The Kidney", Acad. Press N.Y., London, 1963, p. 133.
182. FOURMAN P., MCCANCEY B., SMITH J.W. — *Lancet*, 1960, vol. 1, p. 619.

183. Fourman P., Davis R.H., Jones K.H., Morgan D.B., Smith J.W.G. — *Brit. J. Surg.*, 1963, vol. 50, p. 608.
184. Frame B., Haubrich W.S. — *Arch. Int. Med.*, 1960, vol. 105, p. 536.
185. Fraser J. şi colab. — *Circulation*, 1963, vol. 28, p. 667.
186. Fregly M.J., Gonzalez J.V. — *Amer. J. Cardiol.*, 1961, vol. 8, p. 694.
187. Friedland J.A., Willians G.A., Bonsen E.N., Henderson W.J., Hoffeins H.— *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1965, vol. 120, p. 20.
188. Frohlich E.I., Dustan H.P., Page I.H. — *Arch. Int. Med.*, 1966, vol. 117, p.614.
189. Frosch B., Wonke M., Barth P., Wegener K. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 1965, vol. 90, p. 1 038.
190. Frost H.M., Milch R.A., — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1958, vol 40, p. 897.
191. Fruehan A.E., Frawley T.F. — *Arthr. Rheum.*, 1963, vol. 6, p. 698.
192. Früs T., Ostergaard-Kristensen H.P. — *Acta Endocr.*, 1961, vol. 36, p. 335.
193. Furman R.H., Howard R.P., Alaupovic P. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1962, vol. 60, p. 876.
194. Fusco F.D. — *N. Engl. J. Med.*, 1966, vol. 275, p. 509.
195. Galassi A., Morgagni W., Campanini A. — *Arch. Tisiol.*, 1965, vol. 20, p. 717.
196. Gallagher T.F., Bradlow H.L., Miller D.G., Zumoff B., Hellman L. — *J. Clin. Endocrin.*, 1962, vol. 22, p. 1 049.
197. Garb A.N., Soule E.N., Bartholomew L.G., Cain J.C. — *Arch. Int. Med.*, 1965, vol. 116, p. 899.
198. Gardner L.I., Migeon C.J. — *J. Clin. Endocr.*, 1959, vol. 19, p. 266.
199. Gardner F.H., Nathan D.G. — *N. Engl. J. Med.*, 1966, vol. 274, p. 420.
200. Garsenstein M., Pollack V.E., Kerk R.M. — *N. Engl. J. Med.*, 1962, vol. 267, p. 165.
201. Genest J. şi colab. — *Circul. Res.*, 1961, vol. 9, p. 775.
202. Genest J. şi colab. — *Canad. Med. Ass. J.*, 1964, vol. 90, p. 263.
203. Genest J. şi colab. — in F. Gross "Antihypertensive Therapy", Springer, Berlin, Heidelberg, N. York, 1966, p. 518.
204. Gershon-Cohen J., Jowsey J. — *Metabolism*, 1964, vol. 13, p. 221.
205. Gherasimova E.N. — *Klin. Med.*, 1963, vol. 41, nr. 7, p. 108.
206. Gifford R.W. jr. şi colab. — in "Hypertension, Recent Advances" Lea şi Febiger, Philadelphia, 1961, p. 586.
207. Gilbert M. şi colab. — *J.A.M.A.*, 1964, vol. 190, p. 235.
208. Gilbert Dreyfus — *Sem. Hôp. Paris.*, 1961, vol. 37, p. 1 973.
209. Gill J.R., Conn A.A., Fleishman L.K., Bartter F.C. — *Clin. Res.*, 1965, vol. 13, p. 305.
210. Gill J.R. şi colab. — *Amer. J. Med.*, 1965, vol. 38, p. 475.
211. Ginsburg C., Brown B.J., — *Lancet*, 1961, vol. 2, p. 1 274.
212. Gligore V. — *Stud. Cercet. Endocr.*, 1963, vol. 14, p. 225.
213. Gligore V., Lucaciu O., Rub D. — *Med. intern. (Buc.)*, 1966, vol. 18, p. 913
214. Godlowski Z.Z. — "Allergy and Anaphylaxis as Metabolic Error", Immuno-Metabolic Press, 1965.
215. Goffney T.E., Braunwald E., Kahler R.L. — *N. Engl. J. Med.*, 1961, vol. 265, p. 16.
216. Goia I., Dascălu R. — *Stud. Cercet. Endocr.*, 1963, vol. 14, p. 322.
217. Goldsmith R.S. şi colab. — *J. Clin. Endocr.*, 1958, vol. 18, p. 323.
218. Goldsmith R.E., Zalme E., Weinstein A.S. — *Acta Endocr.*, 1966, vol. 52, p. 221.
219. Goldstein S., Killip T. — *Circulation*, 1965, vol. 31, p. 219.
220. Goodall Mc C., Alton H., Henry M. — *Amer. J. Physiol.*, 1964, vol. 207, p. 1 087.
221. Goorno W.E., Kaplan N.M. — *Ann. Int. Med.*, 1965, vol. 63, p. 745.

222. GORDON R.L., KÜCHEL O., ISLAND D.P., LIDDLE G.W. — *J. Clin. Invest.*, 1966, vol. 45, p. 1.
223. GORNALL A.G., ROBERTSON M.E., LAIDLAW J.C. — *Acta Endocr.*, 1965, vol. 35.
224. GOSPODINOFF A., GOSPODINOFF L. — *Il Policlinico*, 1963, vol. 70, p. 249.
225. GRAHAM W.P. şi colab. — *J. Clin. Endocr.*, 1964, vol. 24, p. 512.
226. GREENDYKE H.M., BRADLEY E.M., SWISHER S.N. — *J. Clin. Invest.*, 1965, vol. 44, p. 746.
227. GREGORY R.A., TRACY H.J., FRENCH J.M., SIRCUS W. — *Lancet*, 1960, vol. 1, p. 1 045.
228. GRIES G., LINDNER J. — *Acta Endocr.*, 1965, vol. 190, suppl. 50, p. 100.
229. GRISHMAN E., SALOMON I., di SCALA V.A., CHURG J. — *Amer. J. Path.*, 1966, vol. 48, 5a (abstr.).
230. GROSS F., REGOLI D., SCHLECHTELIN G. — in „Hormones and The Kidney", Acad. Press, N.Y.-London, 1963, p. 293.
231. GRÜLZOW M., DIWAK K., TRETTIN H.J. — *Dtsch. Ges. Inn. Med.*, 1965, vol. 20, p. 673.
232. GURNEY C.W., FRIED W. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1965, vol. 65, p. 775.
233. HÁJKOVÁ Z., STŘEDA A., ŠKRHA F. — *Ann. Rheum. Dis.*, 1965, vol. 24, p. 536.
234. HAMMOND E.C. — *Ann. Int. Med.*, 1959, vol. 50, p. 300.
235. HÄNZE S., PIEROCH C.A., STARK G. — *Dtsch. Med. Wsch.*, 1965, vol. 90, p. 2 041.
236. HARDY J.D. — *J.A.M.A.*, 1960, vol. 173, p. 146.
237. HARGRAVES P.M., DOS SANTOS L., TRIXERA DA CRUZ A. — *Arch. Path.* 1963, vol. 35, p. 79.
238. HARRIS E.D.J., SJOERDSMA A. — *J. Clin. Endocr.*, 1966, vol. 26, p. 358.
239. HARRISON M., FRASER R., MULLAN B. — *Lancet*, 1961, vol. 1, p. 1015.
240. HARTMANN F. — *Klin. Wsch.*, 1966, vol. 44, p. 1 053.
241. HARTROFT W.S., NARTROFT P.M. — *Fed. Proc.*, 1961, vol. 20, p. 845.
242. HAZARD J. — *Presse méd.*, 1964, vol. 72, p. 1 419.
243. HAZARD J. — *Cahiers Coll. Méd. Hôp. Paris*, 1965, vol. 6, p. 325.
244. HEANEY R.P. — *Amer. J. Med.*, 1965, vol. 39, p. 877.
245. HECKEL G.P. — *Amer. J. Obst. Gynec.*, 1953, vol. 66, p. 1 297.
246. HELLMAN K., BRADLOW H.L., ZUMOFF B., FUKUSHIMA D.K., GALLAGHER T.F. — *J. Clin. Endocr.*, 1959, vol. 19, p. 936.
247. HELMER O.M. — *Canad. Med. Ass. J.*, 1964, vol. 90, p. 221.
248. HENLEY K., STREETEN D.H.P., BOLLAND N.M. — *Gastroenterol.*, 1960, vol. 38, p. 6.
249. HENNEMAN P.H. — *Clin. Obst. Gynec.*, 1964, vol. 7, p. 531.
250. HERNBERG C.A. — *Acta Endocr.*, 1960, vol. 34, p. 51.
251. HERSCHBERG A.D. — *C.R. Soc. Fr. Gynec.*, 1950, vol. 20, p. 250.
252. HERSCHBERG A.D., CREFF A.F. — *La Clinique*, 1965, vol. 60, p. 437.
253. HICKLER R.B., WELLS R.E., TYLER H.R., HAMLIN J.T. — *Amer. J. Med.*, 1959, vol. 26, p. 410.
254. HIGANO N., ROBINSON R.W., COHEN W.D. — *N. Engl. J. Med.*, 1963, vol. 268, p. 123.
255. HIGHMAN B., ALTLAND P.D., GARBUS J. — *Arch. Path.*, 1965, vol. 80, p. 332.
256. HILDRETH E.A., BLUE V., FRANK B. — *J. Allergy*, 1965, vol. 36, p. 209.
257. HILL R.S. JR., HOLLEY H.L., in HOLLANDER J.L. — „Arthritis and Allied Condition", London, Kimpton, 1960, p. 583.
258. HILL R.S. JR., HOOD G.W.J., FARMER T.R., BURMAN J.F. — *N. Engl. J. Med.*, 1960, vol. 263, p. 1 342.
259. HILL R.S. JR., ULLOA A., STARNES W.R., HOLLEY H.L. — *Arch. Int. Med.*, 1963, vol. 112, p. 603.
260. HIOCO D. — *Dtsch. Med. Wsch.*, 1966, vol. 91, p. 1 079.
261. HOCKEN A.G., KARK A.M., PASSOVAY M. — *Lancet*, 1966, vol. 1, p. 5.

262. Holban R. — „Sîngele şi glandele endocrine", Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1962.
263. Holecek V. — în „Actualités Endocrinologiques", L'éxpansion, Paris, 1966, p. 171.
264. Hollander C.S. şi colab. — *J. Clin. Invest.*, 1966, vol. 45, p. 1 024.
265. Horn H.D., Nieth H., Grote G. — *Klin. Wsch.*, 1964, vol. 42, p. 991.
266. Horpacsy G., Karády I. — *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, 1965, vol. 26, suppl. 1, p. 61.
267. Horwith M., Buchanan J.B., Gudrumundson S.T. — *J. Clin. Endocr.*, 1966, vol. 26, p. 885.
268. Houck J.C. — *Arthr. Rheum.*, 1964, vol. 7, p. 738.
269. Howitt G., Rowlands D.J. — *Lancet*, 1966, vol. 1, p. 628.
270. Hsien-Ji, Chu-Chun C., Wei Y. — *Chin. Med. J.*, 1964, vol. 83, p. 723.
271. Humphrey J.H., in P.H.G. Gell and R.R.A. Coombs „Clinical Aspects Immunology", Blackwell, Oxford, 1963.
272. Hunton R.B., Wells M.V., Skipper E.W. — *Lancet*, 1965, vol. 2, p. 449.
273. Huston J.R., Stewart W.R.C. — *Amer. J. Med.*, 1965, vol. 39, p. 502.
274. Iasinoski M.A., Pecenaja R.B. — *Probl. Endokr. Gormonoterap.*, 1959, n. 5, p. 57.
275. Ichikawa Y. — *Metabolism*, 1966, vol. 15, p. 613.
276. Ispas I., Roxin T. — „Radiologia în bolile endocrine", Ed. medicală, Bucureşti, 1959.
277. Jacobs A., Blanche-Butler E. — *Lancet*, 1965, vol. 2, p. 407.
278. Jaffe M.D., Willis P.W. — *J.A.M.A.*, 1965, vol. 193, p. 158.
279. Jarett L., Lacy P.E., Kipnis D.M. — *J. Clin. Endocrin.*, 1964, vol. 24, p. 540.
280. Jellinek H. şi colab. — *Acta Morph. Acad. Sci. Hung.*, 1966, vol. 14, p. 183.
281. Jepsom E.M. — *Amer. Heart. J.*, 1964, vol. 67, p. 422.
282. Johnston C.C.J. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1964, vol. 64, p. 873.
283. Johnston D.E., Howland J.W., Michelson S. — *J. Allergy*, 1962, vol. 33, p. 6.
284. Jores A., Nowakowski H. — „Praktische Endokrinologie", G. Thieme, Stuttgart 1964.
285. Jósza L., Szederkanti J. — *Endokrinologie*, 1966, vol. 50, p. 116.
286. Julész M., Winkler E., in E. Rajka — "Allergie und Allergische Erkrankungen", Akad, Kiadö, Budapest, 1959, vol. 1, p. 369.
287. Jürgens P., Bansi H.W., Möller G. — *Klin. Wsch.*, 1966, vol. 44, p. 165.
288. Justin-Besancon L. şi colab. — *Sem. Hôp. Paris.*, 1961, vol. 37, p. 1 398.
289. Justin-Besancon L., Laroche C., Caquet R. — in „Actualités Endocrinologiques", L'Expansion, Paris, 1966, p. 123.
290. Kaiser W., Krosch H. — *Münch. Med. Wsch.*, 1964, vol. 106, p. 2 238.
291. Kalinina K.P. — *Probl. Endokr. Gormonoterap.*, 1960, vol. 6, nr. 4, p. 57
292. Kalliomaki J.L. Körki N.T., Saarimara H.A., Talu E. — *Ann. Rheum. Dis.*, 1961, vol. 20, p. 244.
293. Kalliomaki J.L., Rauramara — *Acta Endocr.*, 1960, vol. 34, p. 45.
294. Kaplan N.M. — *J. Clin. Invest.*, 1965, vol. 44, p. 2 020.
295. Kaplan N.M. — *J. Clin. Invest.*, 1966, vol. 45, p. 1 031 (abstr.).
296. Kaplan N.M., Silah J.J. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1963, vol. 62, p. 810.
297. Kappas A., Palmer R.H., Glickman P.R. — *Amer. J. Med.*, 1961, vol. 31, p. 167.
298. Katz F.H., Kappas A.J. — *Clin. Invest.*, 1966, vol. 44, p. 1 063.
299. Kaufman E.J., Glincher M.J., Mc Charie G.L., Goldhaber P. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1965, vol. 120, p. 632.
300. Kay A., Bach F. — *Ann. Rheum. Dis.*, 1965, vol. 24, p. 169.
301. Kelley V.C., Ely R.S. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1960, vol. 80, p. 115.
302. Kennedy B.J. — *Ann. Int. Med.*, 1962, vol. 57, p. 917.
303. Kiczak J., Eisner M., Bura H., Wichert K. — *Pol. Arch. Med. Wewn*, 1965, vol. 35, p. 1 337.

304. Kilinscki E.L., Slavina L.S. — *Probl. Endocr. Gormonoterap.*, 1966, vol. 12, n. 3, p. 34.
305. Kivirikko K.I., Koivusala M., Laitinen O. — *Acta Physiol. Scand.*, 1964, vol. 61, p. 49.
306. Kivirikko K.I., Laitinen O., Au J., Hahne J. — *Biochem. Pharmacol.*, 1965, vol. 14, p. 1 445.
307. Kleiner G.J., Kresch L., Arias I.M. — *N. Engl. J. Med.*, 1963, vol. 273, p. 270.
308. Klimenko J.A., Sergheev O.I. — *Kardiologhia*, 1964, vol. 4, nr. 2, p. 16.
309. Klotz H.P., Witchitz S. — *Sem. Hôp. Paris*, 1963, vol. 39, p. 2 493.
310. Kornel L., Motobashi K. — *J. Clin. Endocr.*, 1965, vol. 25, p. 904.
311. Koster L., Benner H.M., Zoeren M.V., Mink C.J.K. — *Rev. Allergy*, 1964, vol. 18, p. 514 (abstr.).
312. Kourilsky R., Bognel-Oechslin C., Bognel J.C., Prades M., Piéron R. — *Sem. Hôp. Paris*, 1965, vol. 41, p. 781.
313. Kourilsky R., Jimenez Rueda M., Levame M., Piéron J.R. — *Rev. Clin. Esp.*, 1963, vol. 88, p. 178.
314. Kowalewski K. — *Acta Endocr.*, 1966, vol. 53, p. 73.
315. Kramp J.L. — *Lancet*, 1965, vol. 2, p. 436.
316. Krant M.K. — *Arch. Int. Med.*, 1965, vol. 115, p. 464.
317. Kriss J.P., Pleshakov V., Chien J.R. — *J. Clin. Endocr.*, 1964, vol. 24, p. 1 005.
318. Krokovski E. — *Münch. Med. Wschr.*, 1966, vol. 108, p. 1 288.
319. Kroman H.S., Bender S.R., Bresi M.N. — *Circulation*, 1964, vol. 30, supp. 3, p. 18.
320. Krüskemper H.L. — *Ztsch. Ges. Inn. Med.*, 1965, vol. 20, p. 177.
321. Kuhlencordt F., Wieners H., Gocke H. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 1966, vol. 91, p. 1 913.
322. Kunii A., Takemoto H., Furth J. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1965, vol. 119, p. 121.
323. Kurland G.S., Freedberg A.S. — *Circulation*, 1960, vol. 22, p. 464.
324. Kurlander D.J., Raskin H.F., Kirsner J.B. — *Ann. Int. Med.*, 1963, vol. 58, p. 1 013.
325. Kushelevsky P.P., Gurova A.M. — *Kardiologhia*, 1966, vol. 6, nr. 1, p. 65.
326. Kyle R.A., Schwartt R.S., Oliver H.C., Dameschek W. — *Blood*, 1961, vol. 18, p. 497.
327. Lafferty F.W., Spencer G.E., Pearson O.H. — *Amer. J. Med.*, 1964, vol. 36, p. 514.
328. Laller D.P., Hickler R.B., Thorn G.W. — *J. Clin. Invest.*, 1966, vol. 45, p. 1 035 (abstr.).
329. Lambling A., Conte M. — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1949, vol. 65, p. 151.
330. Landau R.L., Lugibihl K. — *Rec. Progr. Horm. Res.*, 1961, vol. 17, p. 249.
331. Laragh J.H. — *Circul. Res.*, 1961, vol. 9, p. 975.
332. Laragh J.H., Ames R.P. — *Med. Clin. North. Amer.*, 1963, vol. 47, p. 587.
333. Laragh J.H., Cannon P.J., Ames R.P., Sicinski A.M., Borkowski A.J. — in „Hormones and The Kidney", Acad. Press N.Y.-London, 1963, p. 363.
334. Larson J.A. — *Obst. Gynec.*, 1954, vol. 3, p. 551.
335. Lee J.B. şi colab. — *J Clin. Invest.*, 1966, vol. 45, p. 1 036 (abstr.).
336. Levin J.M., Ravenna P., Wess M. — *Arch. Int. Med.*, 1964, vol. 114, p. 145.
337. Lichtwitz A. şi colab. — *Sem. Hôp. Paris*, 1962, vol. 38, p. 2 055.
338. Liddle G.W. şi colab. — *Arch. Int. Med.*, 1963, vol. 111, p. 129.
339. Lim N.Y., Bayles T.B., Dingman F.J. — *Arthr. Rheum.*, 1964, vol. 7, p. 322.
340. Lipson J.M. — *Ann. Allergy*, 1964, vol. 22, p. 89.
341. Little K., Kelly M., Comats A. — *J. Bone, Joint Surg.*, 1962, vol. 44, p. 503.

592. WOLFF H.P. — *Klin. Wsch.*, 1964, vol. 42, p. 711.
593. WOLFF H.P., KOCZOREK K.P. — in „Verhandlung Deutscher Gesellschaft für Verdauungs und Stoffwechselkrankheiten", Karger, Basel, 1958, p. 216.
594. WOLFF H.P., KOCZOREK K.P., BUCHBORN E. — *Acta Endocr.*, 1958, vol. 27, p. 45.
595. WOLF R.L. şi colab. — *J. Clin. Invest.*, 1966, vol. 45, p. 1 088.
596. WULFSOHN N.L., POLITZER W.M. — *South Afr. Med. J.*, 1964, vol. 38, p. 173.
597. YU S.Y., BLUMENTHAL H.T.J. — *Atheroscl. Res.*, 1965, vol. 5, p. 159.
598. YUDAEV N.A., ROZEN V.B. — *Probl. Endokr. Gormonoterap.*, 1965, vol. 11, nr. 3, p. 27.
599. ZEFIROVA G.S., LEVITSKAIA Z.I., BALABALKIN M.I. — *Probl. Endokr. Gormonoterap.*, 1965, vol. 11, nr. 6, p. 19.
600. ZOLLINGER R.M. — *Rev. Intern. Hépatol.*, 1966, vol. 16, p. 649.
601. ZOLLINGER R.M., ELLISON E.H. — *Ann. Surg.*, 1955, vol. 142, p. 709.
602. ZOLLINGER R.M., GRANT J.G.N. — *J.A.M.A.*, 1964, vol. 190, p. 181.
603. ZONDEK H., BROMBERG Y.M. — *J. Allergy*, 1945, vol. 16, p. 1.
604. ZONDEK H. — *Lancet*, 1965, vol. 2, p. 694.
605. ZVAIFLER N.J., REEPE W.E., BLACK R.L. — *Arthr. Rheumat.*, 1962, vol. 5, p. 237.

TABLA DE MATERII

Capitolul III

TULBURĂRI ENDOCRINE ÎN BOLILE INTERNE

Redactor responsabil: dr. OPRIAN OVIDIU
Tehnoredactor: TRÎMBIȚIONI RUTH

Dat la cules: 01.04.1967. Bun de tipar: 29.06.1967. Apărut: 1967. Tiraj: 4 200+140 ex. broșate. Hîrtie: scris I A de 80 g/m². 610×860/16. Coli editoriale: 16,82. Coli de tipar: 14,75. A.: 4843/1967. C. Z. pentru bibliotecile mari: 616.4. C.Z. pentru bibliotecile mici: 616.4.

Întrepr. Poligrafică „Informația" str. Brezoianu nr. 23–25
București, R.S.R., Comanda nr. 136.